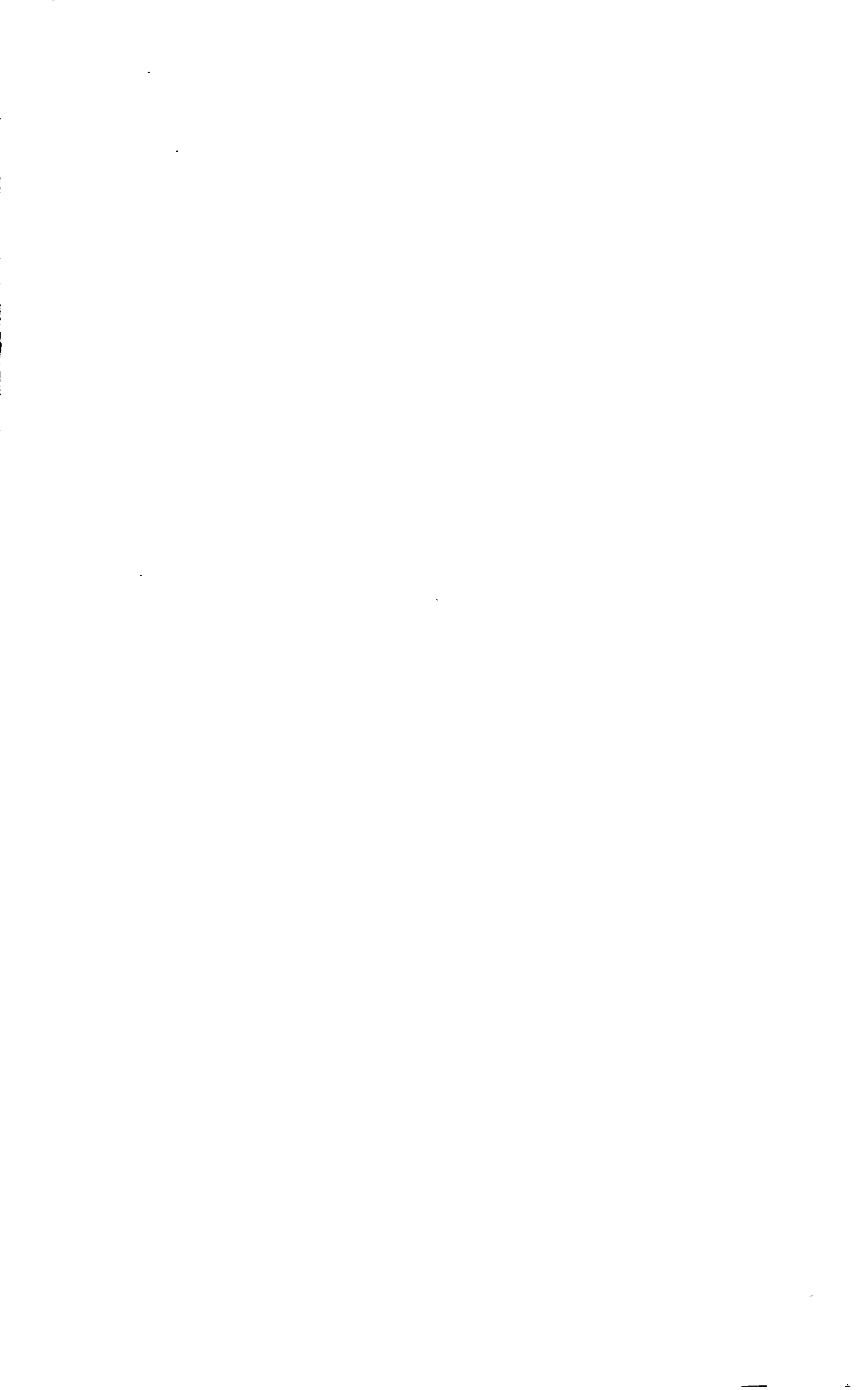

COUNTWAY LIBRARY
HC 3934 5









Lehrbuch

der

physiologischen Chemie

mit

Berücksichtigung der pathologischen Verhältnisse.

Für Studierende und Aerzte.

Von

Richard Neumeister,
Dr. med. et phil., Privatdozent an der Universität Jena.

Erster Teil.

Die Ernährung.

Jena,
Verlag von Gustav Fischer.
1893.


HARVARD MEDICAL SCHOOL

Seinem hochverehrten Lehrer

W. Kühne

in Dankbarkeit gewidmet

vom Verfasser.



Vorwort.

In dem vorliegenden Lehrbuche ist der Versuch gemacht, die physiologische Chemie in zwei Teilen zu behandeln, von denen der eine die Lehre „von der Ernährung", der andere die „von den tierischen Geweben und Flüssigkeiten" umfaßt.

Ich bin mir wohl bewußt, daß auch diese Einteilung des sich nur schwer in ein System fügenden Stoffes in didaktischer Beziehung zu wünschen übrig läßt, indem ein Vorgreifen in Gebiete späterer Kapitel häufig genug nicht zu vermeiden ist.

Der Nachteil ist indessen gering, wenn man erwägt, daß die physiologische Chemie wohl nur selten Gegenstand des Studiums wird, ohne vorherige Kenntnis der allgemeinen Physiologie.

Um dem Zweck dieses Buches zu genügen, mußte in streitigen Fragen eine bestimmte Anschauung vertreten werden, ohne daß abweichende Auffassungen unerwähnt blieben.

Von den in Betracht kommenden Methoden wurden die praktisch wichtigen ausführlich behandelt, die dem Mediziner ferner liegenden dagegen nur insoweit, als es das Verständnis erfordert, so daß bei deren Anwendung die Originalabhandlungen nicht zu entbehren sind.

Jena, im Februar 1893.

R. Neumeister.

Inhaltsverzeichnis.

Dritter Abschnitt.

Die Fermente.

Seite

Vierter Abschnitt.

Die Verdauung.

Fünfter Abschnitt.

Die Resorption und die nächsten Schicksale der resorbierten Nährstoffe.

Sechster Abschnitt.

Der Bedarf an Nahrung und die Bedeutung der Nährstoffe für den Organismus.

Schluß.

Einleitung.

Erhaltung von Stoff und Kraft. Das Tier- und Pflanzenleben.

Zwei Gesetze bilden die Grundlage für alle Erkenntnis der unbelebten Natur, nämlich das Gesetz von der Erhaltung der Materie, welches LAVOISIER 1777 durch überzeugende Versuche darlegte, und das Gesetz von der Erhaltung der Kraft, das 1842 von ROBERT MAYER gefunden wurde und später namentlich durch HELMHOLTZ bestätigt ist.

Das Gesetz von der Erhaltung der Materie besagt, daß dieselbe ein für allemal gegeben, dauernd und unvergänglich ist. Denn bei allen chemischen Prozessen wird nie ein Verlust, aber auch nie eine Neuerzeugung von Materie wahrgenommen. Es ist stets die Summe aller Komponenten, die in eine chemische Reaktion eintreten, gleich der Summe aller Komponenten, die aus dieser Reaktion hervorgehen.

Nach dem Gesetz von der Erhaltung der Kraft, der Energie oder besser der Bewegung wird durch die Vorgänge in der Natur die Kraft zwar in verschiedene Formen verwandelt, auch von einem Körper auf andere Körper übertragen, aber quantitativ nie geändert. Einmal können die verschiedenen Formen der lebendigen Kraft in einander übergehen. So kann Massenbewegung umgesetzt werden in Molekularbewegung, also in Wärme, Licht oder Elektrizität, und umgekehrt Molekularbewegung in Massenbewegung. Ferner kann lebendige Kraft oder Arbeit auch übergehen in Spannkraft, das heißt in eine Kraftform, welche momentan an ihrer freien Entfaltung gehindert ist, wie zum Beispiel ein hochgelegener unterstützter Stein oder eine gespannte Uhrfeder. Es bedarf jedoch nur eines Anstoßes, um diese Spannkraft wieder als lebendige Kraft zur Entfaltung zu bringen, sei es als Massenbewegung, als Wärme, Licht oder als Elektrizität. Doch immer wird bei dem Uebergang einer Bewegungsart in andere eine völlige Aequivalenz ihrer Menge wahrgenommen. So erzeugen genau 425 Meterkilogramm Arbeit eine Kalorie Wärme, das heißt eine Wärmemenge, welche die Temperatur von 1 Kilogramm Wasser um 1° C erhöht. Ganz allgemein läßt sich das Gesetz von der Erhaltung der Kraft auch in der Weise ausdrücken, daß in einem nach außen abgeschlossenen System die Summe von potentieller und kinetischer Energie unveränderlich bleibt.

Ein gutes Beispiel für den Uebergang der verschiedenen Energieformen in einander liefert die Dynamomaschine. Es wird hier durch die Verbrennung der Kohle Wasser in Dampf verwandelt, welcher eine Maschine treibt, die ihrerseits die Dynamomaschine in Bewegung setzt. Hierdurch entsteht ein elektrischer Strom, welcher der Wärme- und Lichtwirkung dient, oder aber zu elektrolytischen Zwecken verwendet werden kann.

Bei der Verbrennung der Kohle wird chemische Spannkraft übergeführt in die lebendige Kraft der Wärme, die sich dem Wasser des Dampfkessels mitteilt. Die Molekularbewegung der hin und her fliegenden Wassergasmoleküle wird dann umgesetzt in die Massenbewegung der Kolbenstange. Durch diese Massenbewegung entsteht die Molekularbewegung des elektrischen Stromes, welcher dann, bei einer Licht- und Wärmewirkung, in andere Formen der Molekularbewegung übergeht, oder aber, bei seiner Verwendung zur Elektrolyse, die Quelle von neuen Spannkräften wird.

Es fragt sich, ob diese beiden fundamentalen Gesetze der unbelebten Natur von der Erhaltung der Materie und der Energie auch für die lebenden Wesen gelten, für die tierischen und pflanzlichen Organismen.

Dies ist in der That der Fall. Tiere und Pflanzen können weder neue Materie, noch neue Kraft in sich selbst erzeugen, diese müssen vielmehr von außen her in die Organismen eintreten. Die letzteren vermögen nur die Materie in spezifischer Weise zu kombinieren und die bereits gegebene Kraft in besonderer Weise umzusetzen, so daß aus ihr jene eigentümlichen Bewegungserscheinungen resultieren, welche wir auf Lebensvorgänge zurückführen.

Nicht zu allen Zeiten wurde das Verhältnis der Organismen zur unbelebten Natur in dieser Weise aufgefaßt. Denn noch in den ersten Decennien dieses Jahrhunderts nahm man an, daß die tierischen und pflanzlichen Organe mit Hilfe einer besonderen Energie, der sogenannten Lebenskraft, ihre Funktionen erfüllten. So glaubte man, daß die zahlreichen Kohlenstoffverbindungen des Tier- und Pflanzenkörpers nur unter dem Einfluß dieser Kraft sich bilden könnten. Außerhalb der Organismen würde es nie gelingen, diese „organischen Substanzen“ darzustellen.

Durch die künstliche Synthese des Harnstoffs aus Ammoniumcyanat durch Wöhler im Jahre 1829 wurde die Lehre von der Lebenskraft wesentlich erschüttert. Nach dieser Zeit sind dann eine große Reihe derartiger Stoffe des Tier- und Pflanzenkörpers künstlich dargestellt worden, so daß wenigstens nach dieser Richtung hin die Annahme einer besonderen Lebensenergie beseitigt ist. Auch auf anderen Gebieten der Physiologie sprechen die Thatsachen dafür, daß die Lebensäußerungen den allgemeinen mechanischen Gesetzen folgen, wie dies zum Beispiel für die Arbeitsleistung und die Wärmeproduktion im Muskel nachgewiesen ist.

Dennoch ist nicht zu leugnen, daß die physiologische Forschung in Bezug auf die mechanische Erklärung der eigentlichen Lebensvorgänge bis jetzt nichts geleistet hat. Deren Getriebe ist viel zu kompliziert, als daß es mit den gegenwärtigen, immerhin unvollkommenen Hilfsmitteln einer Untersuchung zugänglich wäre. Es muß uns vorderhand genügen, die Aufeinanderfolge und die gegenseitigen Beziehungen der Lebenserscheinungen festzustellen, während auf die Erklärung ihres

Kausalzusammenhanges, wenn diesem schon lediglich ein physikalisches oder chemisches Prinzip zu Grunde liegt, vorläufig zu verzichten ist[1]).

Bei der Untersuchung, in welcher Weise die anorganische Materie in die Organismen übergeht, kommen lediglich die Pflanzen in Betracht, denn die tierischen Organismen leben nicht direkt von anorganischem Material, sie entnehmen vielmehr ihre Nahrung in letzter Instanz stets dem Pflanzenreiche. Die Existenz der Tiere setzt also diejenige der Pflanzen mit Notwendigkeit voraus.

Das Material zum Aufbau ihres Leibes beziehen die Pflanzen teils durch ihre Blätter aus der Atmosphäre, teils durch ihr Wurzelsystem aus dem Erdboden. Und zwar wird durch die Blätter mit Hilfe des darin abgelagerten Chlorophylls Kohlendioxyd assimiliert, durch die Wurzeln dagegen Wasser und eine Reihe von Mineralsalzen, welche in verschiedener Kombination an Basen: Kali, Kalk, Magnesia, Eisenoxyd und Ammoniak, an Säuren: Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Kieselsäure und Kohlensäure enthalten. Außerdem nimmt jede Pflanze auch Kochsalz auf, aber dasselbe gehört nicht zu ihren notwendigen Nährstoffen.

Die aus den genannten Basen und Säuren resultierenden Salze finden sich im Erdboden durchaus nicht sämtlich in gelöster Form. So ist das neutrale Calciumkarbonat und Calciumphosphat in Wasser ganz unlöslich. Dennoch muß unter Umständen die Pflanze Mittel besitzen, auch diese unlöslichen Salze in Lösung zu bringen. Dies geschieht durch die Absonderung von Kohlendioxyd und gewissen organischen Säuren seitens der feinen Wurzelhaare. Hierdurch werden die neutralen Kalksalze in lösliches, saures Karbonat, beziehungsweise in saures Phosphat übergeführt. So wird es verständlich, daß die Pflanzen selbst in harten Felsboden mit ihren Wurzeln einzudringen vermögen, um sich die darin vorhandenen Nährstoffe anzueignen.

Aus den genannten einfachen Stoffen entstehen in der Pflanze die höchst zusammengesetzten chemischen Verbindungen, welche wir überhaupt kennen, nämlich Proteïnstoffe, Kohlehydrate, Fette, die Alkalisalze organischer Säuren (Oxalsäure, Weinsäure, Apfelsäure, Citronensäure, Gerbsäuren etc.), organische Basen (die sogenannten Pflanzenalkaloïde) und andere mehr. Einen solchen Aufbau von höheren Verbindungen aus niederen bezeichnet man in der Chemie als Synthese. Demnach können wir den Pflanzen synthetische Funktionen zusprechen.

Untersucht man das Nährmaterial der Pflanzen genauer, so ergiebt sich, daß es sehr reich ist an Sauerstoff. Alle die genannten Säuren und Basen sind bis zur äußersten Grenze oxydiert, können also keinen Sauerstoff mehr aufnehmen und sind unverbrennlich. Dagegen sind die organischen Verbindungen des Pflanzenleibes, welche aus jenem Nährmaterial entstehen, verhältnismäßig arm an Sauerstoff, was schon aus der leichten Verbrennlichkeit der pflanzlichen Stoffe hervorgeht. Die Ueberführung von sauerstoffreicher Substanz in sauerstoffarme bezeichnet man in der Chemie als Reduktion. Es spielen sich demnach in den pflanzlichen Organen Reduktionsprozesse ab.

---

1) Vergl. hierüber die Anschauungen von Bunge, Lehrb. der physiol. Chem., 1889, S. 3; sowie namentlich auch Heidenhain, Pflüger's Archiv, Bd. 43, 1888, Supplementb., S. 61.

Mit Rücksicht auf die erörterte synthetische Fähigkeit der Pflanzen kann man somit behaupten, daß ihre Lebensäußerungen auf synthetischen Reduktionsprozessen beruhen.

Bei der Reduktion wird eine eigentümliche Form der Spannkraft, nämlich chemische Affinität erzeugt. Reduziert man zum Beispiel Kaliumoxyd durch Kohle bei Weißglut, so entsteht Kalium neben Kohlendioxyd. Während das Kaliumoxyd als vollkommen oxydierte Substanz keine Verwandtschaft zum Sauerstoff besitzt, ist im Kalium ein Körper entstanden, welcher sich unter gewissen Bedingungen leicht wieder mit Sauerstoff verbindet. Es ist also durch die Reduktion des Kaliumoxyds Spannkraft erzeugt worden. Wo aber Spannkraft entsteht, muß lebendige Kraft verschwinden. Letztere ist in diesem Falle die zugeführte Wärme, denn nur bei höherer Temperatur gelingt es, das Kaliumoxyd durch Kohle zu reduzieren.

Ganz ebenso wird Spannkraft entstehen müssen bei den Reduktionsprozessen, welche in den pflanzlichen Organen sich abspielen. Da aber die Pflanzen diese Spannkraft nicht in sich selbst erzeugen können, fragt es sich, welche von außen eintretende lebendige Kraft es zuwege bringt, daß in den Pflanzen das Kohlendioxyd reduziert wird, so daß aus ihm brennbares Material, also eine Summe von Spannkraft resultiert. Diese lebendige Kraft ist das Sonnenlicht, welches ja physikalisch als die wellenförmige Bewegung eines gasförmigen Mediums, des Lichtäthers, aufgefaßt wird.

Der Stoffwechsel der Tiere bildet in mehrfacher Beziehung einen Gegensatz zu dem der Pflanzen, und dieser Gegensatz ist ein wichtiger Faktor im Haushalt der Natur.

Von den Tieren nähren sich die Pflanzenfresser direkt, die Fleischfresser indirekt von den Pflanzen. Die aufgenommene Nahrung wird im Tierkörper unmittelbar, oder nachdem sie vorübergehend zu Bestandteilen der tierischen Zellen geworden ist, in kleinere Moleküle zersetzt. Diese Spaltung der hoch zusammengesetzten Verbindungen geschieht unter Aufnahme von Sauerstoff aus der Atmosphäre, also unter einer Oxydation, und so entstehen als Endprodukte des tierischen Stoffwechsels wieder jene einfachen Substanzen, welche die Pflanze aus der Atmosphäre und dem Erdboden zu ihrer Nahrung entnimmt, oder wenigstens Verbindungen, welche, wie der Harnstoff, außerhalb des Tierkörpers sehr bald in jene einfachen Pflanzennährstoffe zerfallen. Der Lebensprozeß der Tiere beruht also auf Oxydations- und Spaltungsprozessen.

Es fragt sich, inwiefern diese Oxydations- und Spaltungsprozesse eine Kraftquelle für die tierischen Organismen bilden können.

Was zunächst die Oxydationen betrifft, so wird hier, wie bei den chemischen Vereinigungen, in der größten Mehrzahl [1]) Energie entwickelt.

---

1) Bei chemischen Vereinigungen wird nicht immer Energie entwickelt. Namentlich ist bekannt, daß beim Zusammentreten von Jod und Wasserstoff zu Jodwasserstoffsäure im Gegenteil Wärme gebunden wird. Ebenso erfolgt die Bildung des Chlorstickstoffs, Jodstickstoffs, sowie des Chloroxyds unter Energieaufnahme. Diese Thatsache läßt sich dahin erklären, daß derartige Verbindungen mehr Energie enthalten als ihre Komponenten (endothermische Verbindungen). Die Affinitäten der beiden Atome im Jodmolekül einerseits und der beiden Atome im Wasserstoffmolekül andererseits sind stärkere, als die Affinitäten des Jods zum

Die starken chemischen Affinitäten des Kohlenstoffs und des Sauerstoffs zu einander, welche nichts anderes sind als Spannkräfte, verschwinden und setzen sich in lebendige Kraft um. Es entsteht hierbei genau so viel kinetische Energie, als in den grünen Pflanzenzellen nötig war, den Kohlenstoff des Kohlendioxyds vom Sauerstoff zu trennen.

Weniger einfach als bei den Oxydationsprozessen liegt die Frage bei den Spaltungen. Wir mußten bereits feststellen, daß bei jedem Reduktionsprozeß, welcher ja nur den besonderen Fall einer Spaltung vorstellt, keineswegs lebendige Kraft erzeugt, sondern im Gegenteil lebendige Kraft verbraucht wird. Denn wir sahen, daß zur Trennung des Kaliums vom Sauerstoff die Zuführung einer bedeutenden Wärmemenge nötig war. In der That wird auch im allgemeinen bei der Spaltung chemischer Verbindungen lebendige Kraft umgesetzt in Spannkraft.

Indessen giebt es von dieser Regel doch gewisse, wenn auch nur scheinbare Ausnahmen. Es existieren Spaltungprozesse, bei denen im ganzen beträchtliche Spannkraft verschwindet und lebendige Kraft erzeugt wird. Gerade die Spaltungen der Nährstoffe in den Organismen sind dieser Art. Das bekannteste Beispiel einer solchen Spaltung bildet der Zerfall des Traubenzuckers in Alkohol und Kohlendioxyd unter der Einwirkung des Hefepilzes, wobei eine bedeutende Wärmeentwicklung wahrzunehmen ist. Um diese Entwicklung von Energie zu verstehen, muß man zunächst feststellen, daß es sich bei allen derartigen Spaltungsprozessen um große Moleküle organischer Substanzen handelt. In diesen Molekülen sind Sauerstoffatome von Kohlenstoffatomen durch gleichzeitig vorhandene Wasserstoff- oder auch Stickstoffatome räumlich getrennt, wiewohl die Anziehung des Sauerstoffs zum Kohlenstoff bedeutend größer ist, als zum Wasserstoff oder Stickstoff. Wenn nun durch eine äußere Einwirkung der wenig stabile Zustand des Moleküls gestört wird, so können die stärkeren Affinitäten des Sauerstoffs und des Kohlenstoffs zur Geltung kommen. Durch ihre Absättigung wird

---

Wasserstoff. Daher entstehen derartige Verbindungen niemals direkt aus ihren Elementen, sondern nur unter gewissen äußeren Bedingungen. Sie sind weniger stabil als ihre Komponenten und zerfallen leicht in dieselben unter Freiwerden von Wärme.

Abgesehen von diesen endothermischen Verbindungen giebt es ferner eine große Reihe von chemischen Vereinigungen, welche ebenfalls unter einer Aufnahme von Energie zustande kommen. Es sind dies jene oben erwähnten Synthesen, welche die Pflanzen im ausgedehnten Maße zuwege bringen. Diese Prozesse sind indessen nur äußerlich als chemische Vereinigungen aufzufassen. Dem Wesen nach handelt es sich bei ihnen um eine Trennung chemischer Affinitäten, um partielle Reduktionsprozesse, welche unter gleichzeitiger Aufnahme von Wasser, Stickstoff, Schwefel oder Phosphor vor sich gehen und daher ihren Charakter nicht klar hervortreten lassen. Das einfachste Beispiel einer solchen Synthese bildet die Entstehung der Oxalsäure in den Pflanzen, welche nur unter einer Abspaltung von Sauerstoff aus dem Kohlendioxyd erfolgen kann:

$$2\,CO_2 + H_2O - O = \begin{matrix} COOH \\ | \\ COOH \end{matrix}.$$

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei der Synthese aller organischen Säuren, der Kohlehydrate und der Proteïnsubstanzen.

ein Teil der im großen Molekül aufgespeicherten Spannkräfte verbraucht, welche sich daher in lebendige Kraft umsetzen müssen. Die aus dem ursprünglichen Molekül hervorgehenden neuen Atomvereinigungen stellen dann mehrere kleinere, aber fester gefügte Moleküle dar, welche in ihrer Gesamtheit stets eine geringere Verbrennungswärme besitzen, als die entsprechende Gewichtsmenge der Muttersubstanz. Die Energieentwicklung bei diesen Spaltungsprozessen im Organismus ist also eigentlich nur auf die Synthese der neuen Atomkombinationen zurückzuführen.

Wir haben also das Resultat, daß sowohl bei den Oxydationen als auch bei den Spaltungsvorgängen, durch welche die Zersetzung der Nahrungsstoffe im Tierkörper zustande kommt, lebendige Kraft disponibel wird, welche sich als Wärme, Muskelbewegung oder wohl auch als Elektrizität äußern kann. Daß bei diesem Wandel der Kraft auch im Tierkörper eine Aequivalenz ihrer Menge stattfindet, ist durch annähernde Berechnungen mehrerer Forscher erwiesen worden [1]).

Es geht somit der Stoff und die an ihm haftende Energie, ohne Verlust zu erleiden, einen vollendeten Kreislauf ein. Er tritt aus der unbelebten Welt in die Pflanze, um von dort in den Tierkörper zu gelangen. Am Ende aber wird die gesamte organisierte Materie wieder zu den einfachen Pflanzennährstoffen.

Der älteren Anschauung von Justus von Liebig folgend, haben wir angenommen, daß der Stoffwechsel von Tier und Pflanze einen völlig durchgreifenden Gegensatz bilde. Indessen ist diese Lehre allmählich modifiziert worden.

Es steht nämlich fest, daß in allen Pflanzen neben den allerdings weit überwiegenden synthetischen Reduktionsprozessen unter Energieverbrauch auch Spaltungs- und Oxydationsvorgänge unter Wärmebildung stattfinden. Letztere Umsetzungen sind in den lediglich protoplasmahaltigen, nicht grünen Teilen der Pflanzenzelle unter allen Umständen die ausschließlichen, während die chlorophyllhaltigen Teile sich verschieden verhalten, je nachdem sie vom Sonnenlichte getroffen werden oder sich im Dunkeln befinden. Bei der Belichtung vollzieht sich hier mit Hilfe des grünen Chlorophylls im großen Maßstabe die Reduktion des Kohlendioxyds und die Synthese der Kohlehydrate, wobei also lebendige Kraft in Spannkraft übergeführt wird. Im Dunkeln atmen dagegen auch die chlorophyllhaltigen wie die rein protoplasmatischen Teile der Pflanzenzellen und wie die Tiere. Sie vollführen, wenn auch in spärlicher Weise, gewisse Oxydationen und Spaltungen und setzen Spannkraft um in Wärme.

Noch mehr hat der Unterschied zwischen Tieren und Pflanzen sich verwischt durch das Studium des Stoffwechsels der Pilze, welche in Bezug auf ihre Ernährungsweise in der That Uebergangsformen bilden zwischen dem Tier- und Pflanzenreich. Den Pilzen fehlt das Chlorophyll, und sie vermögen deshalb das Kohlendioxyd ebensowenig zu assimilieren, wie die Tiere. Den zu ihrem Leben nötigen Kohlenstoff nehmen sie, wie die tierischen Organismen, in der Form organischer Nahrung

1) Despretz, Ann. d. chim. et d. phys., Bd. 26, 1824, S. 337. Dulong, Ann. d. chim. et d. phys., Série III, Bd. 1, 1841, S. 440 und Bd. 8, 1843, S. 180. Helmholtz, Encykl. Wörterb. d. mediz. Wissenschaften, Art. „Wärme“, und Fortschritte der Physik, dargest. von der Berlin. physik. Gesellsch., 1845, S. 346.

auf, nämlich als Cellulose, Zucker, Eiweiß oder dergleichen. Wir finden deshalb die Pilze als Parasiten lebend auf anderen Organismen, oder viel häufiger noch als Saprophyten auf deren abgestorbenen Leibern. Aus dieser Ernährungsweise der Pilze wird die Thatsache verständlich, daß sie, im Gegensatz zu den grünen Pflanzen, das Sonnenlicht entbehren können. Dagegen vermögen die Pilze, gleich allen übrigen Pflanzen, die Nährsalze, namentlich auch die Nitrate und Phosphate, aus dem Erdboden aufzunehmen und synthetisch zu verwenden.

Mangelt also allen Pilzen die reduzierende Eigenschaft der grünen Pflanzen gänzlich, so zeigen doch die höheren Pilze in Bezug auf ausgedehnte synthetische Fähigkeit durchaus noch pflanzlichen Charakter. Sie ernähren sich zwar mit fertigen Kohlehydraten und Eiweißstoffen, aber dieselben werden unter Zuhilfenahme von stickstoff- und phosphorhaltigen Nährsalzen, je naeh Bedarf, zu anderen Verbindungen, namentlich auch zu Fetten und mannigfaltigen Proteïnsubstanzen umgeformt.

Die niederen Pilze dagegen, welche Gährungen veranlassen, wie die bereits genannte Hefe und die Bakterien, vollführen synthetische Reduktionsprozesse nur insoweit, als dieselben zum Aufbau ihres winzigen Leibes erforderlich sind. Ihre Hauptthätigkeit entwickeln sie in der fortgesetzten Aufnahme höherer organischer Verbindungen, welche sie aber keineswegs wie die höheren Pilze in ihrem Innern aufspeichern, sondern gleich den Tieren zersetzen, um die Zersetzungsprodukte in demselben Verhältnis, als die Nahrungsaufnahme erfolgt, wieder nach außen abzugeben. Sie führen hierbei Spannkraft über in lebendige Kraft und gleichen also in Bezug auf ihren Stoffwechsel durchaus den Tieren.

Ganz entsprechend diesen Verhältnissen des pflanzlichen Lebens, finden auch in den tierischen Organismen nicht lediglich Spaltungs- und Oxydationsprozesse, sondern auch synthetische Reduktionsvorgänge unter Aufnahme von Energie [1]) statt, wie namentlich in den letzten beiden Decennien vielfache Beobachtungen ergeben haben. Letztere beziehen sich allerdings im wesentlichen nur auf Umformungen organischer Stoffe unter Bindung schwächerer Affinitäten. Dennoch stehen einige derartige Prozesse den synthetischen Vorgängen in den Pflanzenzellen an Kompliziertheit wenig nach.

Wir müssen also schließen, daß der Gegensatz zwischen dem tierischen und dem pflanzlichen Stoffwechsel lediglich als ein quantitativer erscheint, indem bei den Tieren, unter Umsetzung von Spannkraft, die Oxydations- und Spaltungsprozesse, bei den Pflanzen dagegen unter Umsetzung von lebendiger Kraft die Reduktions- und synthetischen Prozesse in den Vordergrund treten.

---

1) Vergl. die Anmerk. S. 5.

Erster Abschnitt.

Ueber die chemischen Prozesse in den tierischen Zellen und über die Zellenbestandteile.

Die tierischen Organe sind Gruppen von Elementen, welche wir als Zellen bezeichnen. In diesen Zellen vollziehen sich alle wesentlichen Lebensvorgänge.

Die vitalen Leistungen der Zellen können sehr mannigfaltige sein. Während aber die verschiedenen Funktionen bei den höheren Tieren besonderen Organen überwiesen sind, vereinigt bei den niedrigsten Formen eine einzige Zelle die Fähigkeit der Empfindung, Bewegung, der gesamten Ernährung und der Fortpflanzung.

Diese vielseitigen Funktionen der tierischen Zellen sind bei weitem zum größten Teil begründet in einer Umsetzung der in den Nährstoffen aufgespeicherten Spannkraft in lebendige Kraft. Wir sahen, daß ein derartiger Kräftewechsel entweder auf Spaltungs- oder Oxydationsprozessen beruhen kann. Zum kleineren Teil müssen indessen als ursächliche Vorgänge für manche Zellleistungen auch synthetische Prozesse mit Erzeugung von Spannkraft betrachtet werden, die namentlich für die Zwecke der Ernährung und der Fortpflanzung zustande kommen.

Alle tierischen Organe werden vom Blute und von der Lymphe durchströmt. Es fragt sich, ob diese Flüssigkeiten an den Leistungen der Organismen teilnehmen, oder ob sie lediglich nur als Transportmittel für die Nährstoffe und Ausscheidungsprodukte dienen. Ersteres müßte angenommen werden, wenn auch in diesen Säften Spaltungs- und Oxydationsprozesse nachgewiesen werden könnten. A priori wäre es denkbar, daß die tierischen Zellen ihre Energie lediglich aus den Spaltungen der Nährstoffe schöpften, während die Spaltungsprodukte erst nach ihrer Beförderung in die Blutbahn eine Oxydation erführen, um für den Organismus als Wärmequelle zu dienen.

Aber die Versuche haben ergeben, daß weder das Blut, noch die Lymphe an und für sich oxydierende Eigenschaften besitzen [1]), während

1) Vgl. hierüber die Ausführungen von Pflüger, Ueber die Diffusion des Sauerstoffs, den Ort und die Gesetze der Oxydationsprozesse im tierischen Organismus, Pflüger's Arch., Bd. 6, 1872, S. 43, sowie von Hoppe-Seyler, Ueber den Ort der Zersetzung von Eiweiß- und anderen Nährstoffen im tierischen Organismus, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 407.

sich andererseits **die oxydierende Fähigkeit der Gewebe** bei Gegenwart von Blut experimentell feststellen läßt. Man bedient sich zu diesem Nachweis der künstlichen Durchblutung von Organen, einer Methode, die namentlich von C. LUDWIG ausgebildet worden ist [1]).

Nicht nur pflanzliche, sondern auch tierische Teile überleben den Gesamtorganismus. Muskel und Nerven sind noch längere Zeit nach dem Tode der Tiere erregbar. Die inneren Organe, die Drüsen und Schleimhäute überleben bei zweckmäßiger Behandlung noch bedeutend länger, als Muskel und Nerven, welche namentlich bei den Warmblütern bald ihre Erregbarkeit verlieren. Besonders lange bleiben die tierischen Teile lebend, wenn sie vom frischen Blut des betreffenden Individuums oder eines anderen derselben Species unter möglichster Innehaltung der natürlichen Verhältnisse durchströmt werden.

Eine solche künstliche Durchblutung überlebender Teile wird so ausgeführt, daß man das Tier aus der Carotis verbluten läßt und unmittelbar nach dem Tode desselben in die Hauptarterie und in die Hauptvene des betreffenden Organs Kanülen einbindet, alle übrigen Gefäße aber verschließt. Das Organ wird am besten im Kadaver belassen, welcher sich in einem Bade von 0,5-proz. Kochsalz und konstanter Körpertemperatur befindet. Die beiden Kanülen sind mit Gummischläuchen versehen, die zu einem künstlichen Kreislauf vereinigt werden, welcher ebenfalls auf Körpertemperatur gehalten wird. In vollendeter Form ist ein das Herz vertretendes Pumpwerk eingeschaltet, der Blutdurck durch ein Manometer zu erkennen und beliebig regulierbar. Während die Kanülen in die Gefäße gebunden und der Apparat fertiggestellt wird, läßt man mittlerweile das Blut des getöteten Tieres defibrinieren und mit etwa dem gleichen Volumen auf Körpertemperatur gebrachter 0,5-proz. Kochsalzlösung verdünnen. Weder durch das Verdünnen mit der Kochsalzlösung, noch durch das Defibrinieren wird das Blut in seinen Lebenseigenschaften wesentlich alteriert.

Die Verwendung der Durchblutungsmethode zur Entscheidung unserer Frage beruht nun auf der Thatsache, daß die neutralen Salze der meisten organischen Säuren der Fettreihe, wie der Milchsäure, der Essigsäure, der Ameisensäure, wenn man dieselben auf dem natürlichen Wege durch den Darm oder künstlich direkt in die Blutbahn bringt, schnell oxydiert werden, um als Karbonate im Harn zu erscheinen. Würde diese Oxydation der organischen Säuren im Blute selbst stattfinden, so ist nicht einzusehen, warum sie dort nicht auch außerhalb des Körpers eintreten sollte. Man hat deshalb frisch aus den Gefäßen entnommenes defibriniertes Blut mit den Salzen leicht oxydabler organischer Säuren, z. B. mit ameisensaurem Ammon, versetzt. Eine Abnahme desselben aber wurde nie bemerkt. Das Blut vermag die Ameisensäure nicht zu Kohlensäure zu oxydieren. Leitet man dagegen Blut, welches einem hungernden Hunde entnommen wurde, mit ameisensaurem Ammon versetzt, durch die lebensfrische Leber des betreffenden Tieres, indem man den künstlichen Kreislauf in die Pfortader eintreten läßt, so verschwindet das ameisensaure Salz, und es bildet sich aus ihm

---

1) C. LUDWIG und SCHMIDT, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig, 1868, I. BUNGE und SCHMIEDEBERG, Arch. f. experim. Pathol., Bd. 6, S. 233. MAX VON FREY und MAX GRUBER, Arch. f. Anat. und Physiol., 1885, S. 519.

Harnstoff, welcher sich durch Alkohol aus der Blutflüssigkeit extrahieren läßt [1]).

Bei dieser Umwandelung des ameisensauren Ammons spielen sich offenbar zwei Vorgänge ab, nämlich eine Oxydation und eine Synthese. Zunächst wird das Ammoniumformiat durch eine Oxydation in das Karbonat übergeführt:

$$2\,HCOO\,(NH_4) + O_2 = CO\begin{matrix}ONH_4\\ONH_4\end{matrix} + CO_2 + H_2O.$$

Das Ammoniumkarbonat geht dann durch einen Prozeß, welchen man zu den Synthesen rechnen muß, nämlich durch die direkte Bindung des Kohlenstoffs an Stickstoff unter Austritt von Wasser, in Harnstoff über:

$$CO\begin{matrix}ONH_4\\ONH_4\end{matrix} = CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + 2\,H_2O.$$

Wie diese Oxydation des ameisensauren Ammons in den Leberzellen zustande kommt, entzieht sich vorläufig einer Erklärung. Ebenso werden in den Zellen des lebenden Organismus die Eiweißstoffe, Kohlehydrate und Fette der Nahrung verbrannt, obgleich außerhalb der Zellen sowohl freier, als auch der an Hämoglobin gebundene Sauerstoff bei Körpertemperatur völlig indifferent sind gegen alle die genannten Nährstoffe.

Diese Oxydationen in den tierischen Zellen lassen sich augenscheinlich mit gewissen, durch niedere Organismen veranlaßten Oxydationsvorgängen vergleichen.

Wir kennen als die Endprodukte der Fäulnis aller organischen Stoffe Kohlendioxyd, Wasser und Ammoniak. Befinden sich aber faulende organische Substanzen in einem porösen Erdboden und enthält dieser zugleich Karbonate der Alkalien oder alkalische Erden, so entweicht der Stickstoff dieser Stoffe nicht als gasförmiges Ammoniak, sondern letzteres wird schnell zu salpetriger und weiter zu Salpetersäure oxydiert, welche unter Freiwerden von Kohlendioxyd an die Alkalien beziehungsweise alkalischen Erden gebunden wird, indem sich Kali- oder Kalksalpeter bildet. Es fragt sich, wie durch die Thätigkeit der Fäulnisbakterien diese Oxydation des Stickstoffs, welcher so geringe Verwandtschaft zum Sauerstoff besitzt, zustande kommt.

Eine noch auffälligere energische Oxydation wird durch Bakterien hervorgerufen bei jenem Vorgang, welcher die sogenannte Selbstentzündung des Heues veranlaßt. Wird dasselbe, bevor es trocken geworden ist, zu Haufen aufgeschichtet und zusammengepreßt, so kommt es infolge der Einwirkung von Mikroorganismen innerhalb der Heu-

---

1) W. von Schröder, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 19, 1885, S. 373, und dessen frühere Arbeiten. W. Salomon, Virchow's Archiv, Bd. 97, 1884, S. 149. Schon Scheremetjewski hat gezeigt, daß beim Zusatz von milchsaurem Alkali zu Blut, welches durch ein überlebendes Organ geleitet wird, Sauerstoff fester gebunden und Kohlensäure gebildet wird, während das Blut diese Einwirkung nicht zeigt, wenn es, mit Natriumlaktat versetzt, sich selbst überlassen bleibt. Vgl. Scheremetjewski, Arbeiten aus dem physiol. Institut zu Leipzig, 1868, S. 1, sowie J. J. Müller, Ber. d. Königl. Sächs. Ges. d. Wissensch., Juli 1868.

Auch mit anderen Substanzen sind derartige Oxydationsversuche ausgeführt worden. Vgl. O. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 14, 1881, S. 288.

masse regelmäßig zu eigentümlichen Gärungsprozessen, wobei bereits eine bedeutende Wärmeentwickelung wahrgenommen wird. Wirft man jetzt das Heu auseinander, wodurch die Luft schnell Zutritt gewinnt, so erfolgt oft eine so energische Oxydation, daß die Entzündungstemperatur des Heues erreicht wird und dasselbe mit heller Flamme verbrennt.

Sowohl die Salpeterbildung und die Selbstentzündung des Heues, als auch die Verbrennung in den tierischen Zellen kommt vielleicht dadurch zustande, daß durch die Zellthätigkeit zunächst Spaltungen hoch zusammengesetzter organischer Moleküle veranlaßt werden, wobei neben schwerer verbrennlichen Spaltungsprodukten auch sehr leicht oxydable Stoffe, wie namentlich Wasserstoff in statu nascendi entstehen, welch letzterer bei einigen Gärungsprozessen in der That nachweisbar ist. Wird diesen leicht verbrennbaren Spaltungsprodukten Sauerstoff zugeführt, so vereinigt sich derselbe energisch mit ihnen, wobei das andere Atom des Sauerstoffmoleküls disponibel wird und als nascierender Sauerstoff aktive Eigenschaft erlangt, infolgedessen er auch weniger leicht oxydable Stoffe, wie die übrigen Spaltungsprodukte, zu oxydieren vermag [1].

Daß in der That auch in den tierischen Zellen leicht oxydable Substanzen in allen Geweben vorkommen, läßt sich nach den Untersuchungen von P. Ehrlich leicht feststellen, wenn man gewisse Farbstoffe, die durch Reduktion entfärbt werden, wie etwa Methylen- oder Alizarinblau, Tieren ins Blut spritzt. Tötet man letztere unmittelbar nach der Einspritzung, so findet man die Gewebe in ihrer natürlichen Farbe, nach einiger Zeit aber werden sie blau, indem der atmosphärische Sauerstoff den Farbstoff regeneriert [2].

Dennoch ist zu bemerken, daß der gegebene Erklärungsversuch viel zu wenig gestützt ist, um nicht als Hypothese gelten zu müssen, namentlich ist gar nicht einzusehen, warum die Zellen selbst gegen den aktiven Sauerstoff resistent sind.

Auch ist von Gaglio darauf hingewiesen worden, daß weder eingeführte Oxalsäure, noch das Kohlenoxyd im tierischen Organismus im geringsten eine Oxydation erfahren, wiewohl beide Substanzen durch aktiven Sauerstoff sehr leicht in Kohlensäure übergeführt werden [3].

Bedurfte es bei den Säugetieren des Versuches, um die Zellen als die Stätten zu erkennen, in denen sich die tierischen Oxydationsprozesse abspielen, so ergiebt sich dies für die Zellen der Insekten schon aus dem anatomischen Befund. Diese Tiere, deren Blut kein Hämoglobin enthält, atmen dementsprechend nicht durch Lungen, sondern es tritt bei ihnen der atmosphärische Sauerstoff durch ein unendlich fein verzweigtes Tracheensystem direkt in die Gewebe ein. Untersuchungen, namentlich von Kupffer, haben ergeben, daß die feinsten Ausläufer

---

1) Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 38 und frühere Abhandlungen desselben, namentlich auch „Ueber Gährungsprozesse“, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 25.

2) P. Ehrlich, Zur biologischen Verwertung des Methylenblaus, Med. Centralbl., 1885, S. 113. Vgl. auch P. Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, Berlin 1885.

3) G. Gaglio, Ueber die Nichtoxydierbarkeit von Kohlenoxyd und Oxalsäure im tierischen Organismus, Ann. di chim. e di farmacol., 4, 1887, S. 156.

dieser Luftröhrchen bis in die einzelnen Zellen hineinführen[1]. Die Sauerstoffaufnahme der Zellen erfolgt also bei diesen Tieren ohne Vermittelung des Blutes, und dennoch zeigen manche Insekten eine Respirationsenergie, welche, auf gleiche Zeit und gleiche Gewichtsmenge bezogen, die des Menschen weit übertrifft.

Besonders fördernd waren nach dieser Richtung die Untersuchungen von MAX SCHULTZE über die Leuchtorgane von Lampyris spendidula[2]. Er fand, daß feine Tracheenenden direkt zu den Zellen hinführen, welche die Phosphorescenz veranlassen. Diese Zellen enthalten jene Substanz, welche so energisch den atmosphärischen Sauerstoff aufnimmt, daß die Lichterscheinung entsteht. Die Phosphorescenz dauert selbst im zerschnittenen Organ noch fort, verschwindet aber sogleich beim Ausschluß des Sauerstoffes. Ueber die Natur des leuchtenden Stoffes ist nichts bekannt. Eine ähnlich sich verhaltende Verbindung, das sogenannte Lophin, ist künstlich aus dem ihm isomeren Hydrobenzamid durch Erhitzen des letzteren auf 120° mit nachfolgender Destillation gewonnen worden. Schüttelt man das Lophin mit verdünntem Alkali unter Zutritt von Luft, so zersetzt es sich unter starker Phosphorescenzerscheinung, indem gleichzeitig eine Spaltung unter Wasseraufnahme und Oxydation erfolgt. Es entsteht hierbei Benzoësäure und Ammoniak: $C_{21}H_{18}N_2 + 3H_2O + O_8 = 3C_7H_6O_2 + 2NH_3$. Es ist nicht unmöglich, daß die Substanz in den Leuchtzellen zum Lophin Beziehungen hat.

Im Gegensatz zu den Insekten, lassen sich bei den höheren Tieren die Wege des Sauerstoffs nur bis in die Lungenalveolen verfolgen. Das Sauerstoffgas diffundiert dann durch die Alveolarwandungen ins Blut, um hier mit dem Hämoglobin der roten Blutkörperchen eine lockere chemische Verbindung einzugehen. Bei den höheren Tieren sind also die roten Blutkörperchen die Transportmittel, durch welche der Sauerstoff aus den Lungenalveolen bis in die Gewebe befördert wird. Geschieht nun, den mitgeteilten Durchblutungsversuchen und den Verhältnissen bei den Insekten entsprechend, die Oxydation auch bei den höheren Tieren lediglich in den Zellen, so muß offenbar der hierzu nötige Sauerstoff sich in den Kapillaren von dem Blutfarbstoff trennen, um durch die Kapillarwandungen in die Zellen hinein zu diffundieren. Daß nun in der That eine solche Dissociation des Sauerstoff-Hämoglobins in der Blutbahn stattfindet, haben einige Befunde mit Sicherheit ergeben.

Die beiden Nabelarterien führen bekanntlich das dunkle sauerstoffarme Blut des Fötus durch den Nabelstrang zur Placenta, wo sich dieselben in die Chorionzotten auflösen. Die Zotten flottieren in den intervillösen Räumen der Decidua, welche durch eine Erweiterung der Schleimhautkapillaren entstanden sind. In diese Ausbuchtungen der Decidua, welche von seiten der Mutter direkten arteriellen Zufluß und venösen Abfluß besitzen, muß man sich die Chorionzotten gleichsam eingestülpt denken. So kommt nur eine Berührung der mütterlichen und fötalen Blutgefäße zustande, ohne daß dieselben kommunizieren. Durch die Epithelien und Kapillarwandungen der Chorionzotten findet nun ein endosmotischer Gasaustausch in der Weise statt, daß einerseits aus dem fötalen Blut Kohlendioxyd in die mütterlichen Gefäße diffundiert, während andererseits im mütterlichen Blute frei gewordener Sauerstoff

1) KUPFFER, Beiträge zur Anat. und Physiol., Festschrift C. LUDWIG gewidmet, 1875. FINKLER, Pflüger's Arch., Bd. 10, 1875, S. 273.

2) MAX SCHULTZE, Archiv f. mikr. Anat., Bd. 1, 1865.

in die fötalen Blutkapillaren hinüberwandert, welche dann ihr hellrotes arterielles Blut, in welchem sich spektroskopisch Oxyhämoglobin nachweisen läßt, durch die Vena umbilicalis in den Fötus zurückfließen lassen [1]). Hieraus folgt, daß im mütterlichen Blute eine Trennung des Sauerstoffs vom Hämoglobin mit Notwendigkeit erfolgen muß. Für eine solche Dissociation des Sauerstoff-Hämoglobins innerhalb der Blutbahn spricht weiter der konstante Gehalt des Speichels an freiem Sauerstoff, welcher nach Untersuchungen von Pflüger von diesem Gase etwa 0,5 Volumenprozente enthält [2]). Dieser Sauerstoff kann kaum einen anderen Ursprung haben, als daß er nach seiner Trennung vom Hämoglobin durch die Wandungen der Blutkapillaren in die Zellen der Speicheldrüsen hineindiffundiert ist. Er wird hier für die Oxydationsvorgänge nicht völlig verbraucht und tritt deshalb mit dem Speichel zu Tage.

Nach den mitgeteilten Befunden kann es also kaum einem Zweifel unterliegen, daß auch bei den höheren Tieren sich in den Zellen der Organe, nicht in den Säften die Oxydationsprozesse vollziehen. Dies ist zudem, wenigstens für die Kaltblüter, von Pflüger [3]) und Oertmann auch direkt bewiesen worden. Diese Forscher haben nämlich gezeigt, daß bei einem Frosch, dessen Blut durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt wurde und welcher sich in einer Sauerstoffatmosphäre befand, die Oxydationsprozesse durch diese Entblutung keine Veränderung erleiden, denn der blutleere Frosch zeigte in den ersten 10 bis 20 Stunden denselben Sauerstoffverbrauch und dieselbe Kohlensäureabgabe wie der bluthaltige.

Endlich ist aber doch nicht zu vergessen, daß auch das Blut und die Lymphe lebende Zellen suspendiert enthalten, nämlich die roten und weißen Blutkörperchen. Hieraus erklärt sich die Thatsache, daß auch in diesen Flüssigkeiten, wenn auch in sehr geringem Grade, gewisse Oxydationen nachgewiesen sind. Man hat nämlich gefunden, daß Blut erstickter Tiere, welches stets sauerstofffrei ist, außerhalb des Körpers Sauerstoff aufnimmt, um diesen in Kohlensäure überzuführen [4]). Das Erstickungsblut enthält demnach sehr leicht oxydirbare Verbindungen, offenbar Spaltungsprodukte von Blutkörperchen-Nährstoffen, welche infolge des Sauerstoffmangels während der Erstickung nicht zur Verbrennung gelangten. Solche Produkte sind indessen lediglich in den Blutzellen, niemals im zellfreien Serum nachweisbar [5]), und ihre Menge ist eine minimale [6]).

---

1) Zweifel, Arch. f. Gynäkologie, Bd. 9, 1876, S. 291. N. Zuntz, Ueber die Respiration des Säugetierfötus, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 605.

2) Pflüger, s. dessen Archiv, Bd. 1, 1868, S. 686. Vergl. auch R. Külz, Ueber den Gasgehalt menschlicher Sekrete, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 321.

3) Pflüger, Ueber die physiol. Verbrennung, dessen Arch., Bd. 10, 1875, S. 251, und Oertmann, Ueber den Stoffwechsel entbluteter Frösche, ebendas., Bd. 15, 1877, S. 382.

4) Alex. Schmidt, Verhandl. der Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig, Bd. 19, 1867, S. 99. N. Stroganow, Pflüger's Arch., Bd. 12, 1876, S. 41.

5) Afonassiew, Verhandl. der Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig, Bd. 24, 1872, S. 253.

6) Vergl. Pflüger, Ueber die physiol. Verbrennung, dess. Arch., Bd. 10, 1875.

Sind die Erklärungsversuche der Oxydationswirkung tierischer Zellen keineswegs ausreichend, so muß die spaltende Fähigkeit der Zellen erst vollends rätselhaft erscheinen. Um Eiweißkörper, Kohlehydrate oder Fette außerhalb des Organismus zu spalten, bedarf es so stark wirkender chemischer Agentien, daß jede Zelle hierdurch sofort vernichtet wird.

Daß auch in völlig blutfreien Geweben, ohne jede Gegenwart von Sauerstoff, Spaltungen vor sich gehen, welche als Kraftquelle dienen, wird durch einen bekannten Versuch von HERMANN bewiesen [1]).

Bringt man nämlich einen sorgfältig entbluteten Froschmuskel unter den Rezipienten einer Luftpumpe und evakuiert, bis aller Sauerstoff aus dem Muskel verschwunden ist, so vollführt trotzdem der Muskel im Vacuum auf Reizung seines Nerven eine große Reihe von Zuckungen und arbeitet. Die Quelle dieser Arbeit können Oxydationsvorgänge unmöglich sein. Da aber der Muskel an seine Umgebung reichlich Kohlendioxyd abgiebt und Milchsäure bildet, ist es klar, daß die Arbeitsleistung der Muskelzellen nur in Spaltungsprozessen ihre Quelle haben kann. Der Versuch zeigt zugleich, daß die Spaltungsprozesse unabhängig von den Oxydationsvorgängen in den Zellen sich abspielen, denn im vorliegenden Falle kann der Spaltung die Oxydation keineswegs folgen.

Den Beweis, daß als tierische Kraftquelle lediglich Spaltungsprozesse dienen können, liefern noch einfacher als der HERMANN'sche Versuch jene Tiere, welche in einem nahezu sauerstofffreien Medium leben, nämlich die Darmparasiten der Warmblüter.

Im Darminhalt läßt sich kein Sauerstoff nachweisen, was verständlich wird, wenn man bedenkt, daß hier durch bakterielle Einwirkung beständig nascierender Wasserstoff und Schwefelwasserstoff gebildet werden. Infolgedessen werden in den Darm gebrachte Sulfate zu Sulfiden und Eisenoxyd zu Eisenoxydul reduziert. Durch diese Thatsachen zu einem Versuch angeregt, entzog BUNGE Spulwürmern aus dem Darm einer Katze (Ascaris mystax) den Sauerstoff so vollständig, als es mit den gegenwärtigen Hilfsmitteln überhaupt möglich ist [2]). Er brachte sie ohne jeden Sauerstoffzutritt in kurz vorher ausgekochtes Wasser, welches 1 Proz. Kochsalz und 0,1 Proz. Soda enthielt und in einem Reagenzglase durch ausgekochtes Quecksilber abgesperrt wurde. Die Tiere lebten bei einer Temperatur von 38 ° C 4—5 mal 24 Stunden und führten während dieser Zeit fast ununterbrochen äußerst lebhafte Bewegungen aus, welche ersichtlich nur Spaltungsprozessen ihren Ursprung verdanken konnten.

Daß übrigens die Ascariden nicht gänzlich ohne Sauerstoff leben können, scheint daraus hervorzugehen, daß sie unter denselben Bedingungen, jedoch beim Zutritt von Sauerstoff, länger lebten, nämlich erst am 8.—10. Tage zu Grunde gingen. BUNGE macht darauf aufmerksam, daß die Parasiten im Darm vielleicht durch Anschmiegen an die Darmwand Sauerstoff gewinnen, welcher aus den Geweben der Schleimhaut diffundiert. Indessen ist das Sauerstoffbedürfnis der Darmparasiten sicherlich ein ganz minimales.

Hierher gehört auch ein Versuch von PFLÜGER, welcher fand, daß

---

1) L. HERMANN, Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln, Berlin 1867.

2) G. BUNGE, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1883, S. 48.

Frösche, welche sich in einem absolut sauerstofffreien Raum befinden, dennoch 11 Stunden weiterleben und während dieser Zeit Kohlensäure ausatmen [1]).

In den Zellen vollziehen sich endlich auch die Synthesen, denen der Tierkörper fähig ist. Nur von wenigen dieser mannigfaltigen Prozesse kennen wir die Organe, in denen sie zustande kommen. In betreff der meisten Synthesen ergeben nur allgemeine Ueberlegungen, daß sie mit Notwendigkeit im Tierkörper sich vollziehen müssen, während die Zellkomplexe, in denen sie durchgeführt werden, völlig unbekannt sind.

Die Methode, durch welche der Nachweis einer Synthese geschieht, die an ein bestimmtes Organ geknüpft ist, wurde bereits mitgeteilt, es ist diejenige der künstlichen Durchblutung. Wir sahen, daß ameisensaures Ammon, mit lebensfrischem Blut behandelt, unverändert bleibt, daß es dagegen, durch die überlebende Leber eines Hundes geleitet, in Harnstoff übergeht, nachdem hierbei zunächst das ameisensaure Ammon zu Ammoniumkarbonat oxydiert worden ist. Die Harnstoffbildung tritt natürlich auch ein, wenn man zu diesem Versuch direkt Ammoniumkarbonat oder karbaminsaures Ammon verwendet.

Am längsten bekannt ist eine Synthese, welche nach den Versuchen von Bunge und Schmiedeberg in den ausgeschnittenen Nieren sich vollzieht. Namentlich sind auch hier die Bedingungen genau festgestellt, unter denen dieser Prozeß zustande kommt [2]).

Leitet man nämlich in die Nierenarterie eines Hundes das defibrinierte und verdünnte Blut des getöteten Tieres, zu welchem Benzoësäure und Glykokoll gesetzt wurde, so entsteht in der Niere Hippursäure, welche sowohl im durchgeleiteten Blute, als auch in dem künstlichen Harn, welcher aus dem Ureter fließt, zu finden ist. Dagegen läßt sich in einer Blutprobe, welche nicht durch die Niere geleitet wurde, oder in der anderen direkt untersuchten Niere des Hundes nie eine Spur Hippursäure nachweisen.

Die Synthese erfolgt auch hier unter Austritt von Wasser, indem im Glykokoll für ein Wasserstoffatom der Amidogruppe der Rest der Benzoësäure substituiert wird:

$$\underset{\text{Benzoësäure}}{C_6H_5.COOH} + \underset{\text{Glykokoll}}{NH_2.CH_2.COOH} =$$

$$\underset{\text{Hippursäure (Benzoylglykokoll).}}{NH(C_6H_5.CO).CH_2\,COOH} + H_2O$$

Die Bildung der Hippursäure kommt auch dann zu stande, wenn man die Niere und das Blut nicht auf Körpertemperatur hält, sondern auf Zimmertemperatur sich abkühlen läßt. Dagegen muß das Nierengewebe intakt sein. Zerhackt man die Niere und digeriert sie mit der Blutflüssigkeit, so wird nur wenig Hippursäure gebildet [3]); zer-

---

1) Pflüger, s. dessen Arch., Bd. 10, 1875, S. 313. Vergl. auch Aubert, Pflüger's Arch., Bd. 24, 1881, S. 293.

2) Bunge und Schmiedeberg, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak., Bd. 6, 1876, S. 233. Vergl. auch W. Kochs, Pflüger's Arch., Bd. 20, 1879, S. 64, und Arthur Hoffmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 7, 1877, S. 239.

3) Ueber die Möglichkeit, auch mittelst zerkleinerter Organe Synthesen zu bewerkstelligen, vergl. Kochs, Ueber eine Methode zur Bestimmung der Topographie des Chemismus im tierischen Körper, Pflüger's Arch., Bd. 20, 1879, S. 64.

stampft man aber die Niere zu einem Brei, so hat sie unter allen Umständen ihre synthetische Fähigkeit eingebüßt. Hieraus geht hervor, daß die lebenden Zellen die Synthese zustande bringen, nicht etwa ein chemischer Bestandteil derselben. Dagegen tritt auch bei intakter Niere, ohne Gegenwart von sauerstoffhaltigen Blutkörperchen, die Synthese nicht ein. Führt man den Versuch in der Weise durch, daß man von Blutkörperchen freies Serum oder Kohlenoxydblut mit den beiden Komponenten durch die Niere leitet, so wird keine Hippursäure gebildet. Hieraus folgt, daß die Zellen mit Sauerstoff versorgt werden müssen, falls ihre synthetische Fähigkeit nicht Not leiden soll. Endlich ist zu erwähnen, daß ein Zusatz von Chinin zur Blutflüssigkeit den synthetischen Prozeß in auffallender Weise hemmt. Diese Erscheinung steht im besten Einklange mit der Wirkung des Chinins auf den Gesamtorganismus, welche sich in einer Herabsetzung des Stoffwechsels und der Wärmebildung äußert. Bei niederen Tieren, wie den Infusorien, bewirkt dieses Protoplasmagift schon in einer Verdünnung von 1:1000 ein Aufhören aller Bewegungserscheinungen, auch die Leukocyten stellen unter diesen Umständen ihre amöboiden Bewegungen ein [1]).

Um die Fähigkeit der tierischen Zellen zu chemischen Vorgängen aller Art zu vervollständigen, kommt noch hinzu, daß die synthetischen Umsetzungen bisweilen mit einer sehr energischen Reduktion verbunden sind. Durch Fütterungsversuche ist festgestellt, daß sich Fette aus den verhältnismäßig sauerstoffreicheren Kohlehydraten im tierischen Organismus bilden können. Diese Umformung kommt jedenfalls nicht direkt, sondern durch eine Reihe verwickelter Vorgänge zustande [2]). Die Kohlehydrate werden zunächst gespalten, dann reduziert und erst aus diesen Reduktionsprodukten erfolgt der synthetische Aufbau der Fette. Daß diese Synthese kein einfacher Vorgang ist, wird klar, wenn man sich erinnert, daß die Kohlehydrate nur eine Vereinigung von 6 Kohlenstoffatomen vorstellen, während in den Säuren der natürlichen Fette 16—18 Kohlenstoffatome verkettet sind.

Somit werden alle denkbaren Arten chemischer Prozesse durch die verschiedenen Formen des Stoffumsatzes in den tierischen Zellen repräsentiert: Spaltungen, Synthesen, Oxydations- und Reduktionsvorgänge.

In Bezug auf die chemische Zusammensetzung zeigen die Zellen im ersten Jugendzustande, ebenso wie hinsichtlich ihrer Form, eine große Uebereinstimmung. Mit der eintretenden Differenzierung der Form und der Ausbildung der Funktionen, ändert sich aber auch die chemische Zusammensetzung, so daß schließlich die Zellen der verschiedenen Organe auch sehr verschiedene Stoffe aufweisen können.

Trotzdem kann man in jeder Zelle gewisse Substanzen vorfinden, welche allen Formelementen gemeinschaftlich sind. Es sind dies die sogenannten primären Zellbestandteile, an welchen die Lebensbewegung haftet, und andere Bestandteile, die als sekundäre bezeichnet werden. Letztere sind am Lebensprozeß unbeteiligt, sie können je nach den Aufgaben der betreffenden Gewebe sehr mannigfaltig und wechselnd sein und vermögen daher den Zellen der verschiedenen Organe einen bestimmten Charakter zu verleihen.

---

1) C. Binz, Arch. f. mikr. Anat., Bd. 3, 1867, S. 383.
2) E. Pflüger, dess. Arch., Bd. 42, S. 144.

Unter den sekundären Zellbestandteilen wären also die sich völlig passiv verhaltenden Stoffwechselprodukte der Zellen und die aufgenommenen Nährmaterialien zu verstehen, wie z. B. einerseits die verschiedenen Enzyme, Pigmente und Albuminoïde, sowie andererseits die Fette und das Glykogen, welch letzteres zwar bei normaler Ernährung in allen entwickelungsfähigen Zellen sich vorfindet, aber doch nur als totes Nährsubstrat für die lebenden Zellbestandteile aufzufassen ist und bei völliger Nahrungsentziehung gänzlich schwinden kann, ohne daß damit das Leben sogleich erlischt.

Hier sollen nur die primären Zellbestandteile kurz betrachtet werden. Die Gesamtheit derselben bildet das Protoplasma und den Zellkern, jene beiden Substanzvereinigungen, durch deren chemisches Ineinandergreifen und Getriebe die Umformungen der Nährstoffe und somit alle vitalen Funktionen resultieren.

Das Protoplasma stellt während des Lebens, abgesehen von oft darin suspendierten Nahrungskörnchen und Flüssigkeitsvakuolen, eine durchsichtige, halbfeste Masse dar, welche sehr reich ist an Wasser (80—85 Proz.) und eine schwach alkalische Reaktion zeigt. Bei weitem die Hauptmasse der Trockensubstanz besteht aus Eiweißkörpern, nämlich aus Albuminen, Globulinen und Vitellin, ferner aus gewissen zusammengesetzten Eiweißkörpern, den phosphorhaltigen Nukleoalbuminen. Die Hauptmasse des Kerns dagegen bilden Nukleïne und noch phosphorreichere Stoffe, die Nukleïnsäuren. In allen entwickelungsfähigen Zellen hat man ferner Lecithine gefunden. Indessen kommt die Hauptbedeutung unter allen primären Zellbestandteilen den genannten Eiweißkörpern zu, denn es scheint bewiesen, daß die Nukleïne und die Lecithine sich im Tierkörper nötigenfalls aus gewissen Spaltungsprodukten der Eiweißstoffe und aus Phosphaten synthetisch bilden können. Wichtig für das Zellleben sind ferner die stets im Protoplasma vorhandenen Mineralstoffe. Es finden sich darin hauptsächlich Kalium-, aber auch Calcium- und Magnesiumphosphat. Bezüglich der Alkalien ist zu bemerken, daß im tierischen Organismus die Kaliumverbindungen sich hauptsächlich in den Zellen, die Natriumverbindungen in den Säften vorfinden. Schließlich enthält die Asche aller Zellen Eisenoxyd. Dies Eisen ist aber in der Zelle keineswegs als Eisensalz vorhanden, sondern in einer organischen Verbindung, in welcher das Eisen an Kohlenstoff gebunden ist. Es findet sich in den eisenhaltigen Nukleïnen.

Stirbt die Zelle aus irgend einem Grunde ab, so wird das Protoplasma trübe und von festerer Konsistenz — es gerinnt. Die Ursache dieser Gerinnung bildet die Zersetzung gewisser flüssiger, noch nicht isolierter komplexer Eiweißstoffe, welche durch unbekannte Einflüsse in einfachere feste Eiweißkörper zerfallen. Die betreffenden Organe selbst werden dabei fest und starr, ein Vorgang, den man allgemein als „Totenstarre“ bezeichnet. Zugleich wird infolge der Zersetzung größerer organischer Moleküle in kleinere und der Ausscheidung fester Substanz aus flüssigem Material eine beträchtliche Wärmemenge frei, welche sich als „postmortale Temperatursteigerung“ bemerkbar macht. Auch verwandelt sich unmittelbar nach der Gerinnung die schwach alkalische Reaktion des Protoplasmas in eine schwach saure durch das Auftreten von Paramilchsäure.

Zweiter Abschnitt.

Die Nahrungsstoffe.

Die tierischen Zellen besitzen kein konstantes Dasein, sie zerfallen vielmehr nach kürzerer oder längerer Zeit ihres Bestehens. Während die älteren Zellen absterben, werden sie durch Teilung der überlebenden ersetzt. Ein besonders lebhafter Zell- und Stoffwechsel scheint in der Jugend beim wachsenden Organismus stattzufinden. Mit dem Zerfall der älteren Formelemente unterliegt im allgemeinen das Material, welches diese zusammensetzt, der spaltenden und oxydierenden Einwirkung der überlebenden Zellen, es wird also nicht zum Aufbau der letzteren verwendet. Zum Wachstum der jungen Zellen bedarf daher der Organismus der Zufuhr von Baumaterial. Außer diesen Baustoffen für die jungen Zellen müssen ferner Materialien in den Organismus eingeführt werden, durch deren Zerfall und Oxydation Spannkraft in lebendige Kraft übergeführt wird, denn nur aus einem derartigen Kräftewechsel können die tierischen Lebensäußerungen im wesentlichen hervorgehen. Aus diesen Bedürfnissen des Organismus ergiebt sich der Begriff der Nahrung.

Nahrungsstoffe sind diejenigen Materialien, welche entweder dazu dienen, die verbrauchten Bestandteile der Zellen zu ersetzen, oder welche durch ihre Spaltung und Oxydation zu einer Kraftquelle werden für die tierischen Lebensäußerungen. Unsere Nahrungsmittel, welche wir dem Tier- und Pflanzenreich entnehmen, wie das Brot, die Kartoffeln, das Fleisch, sind Gemische dieser Nahrungsstoffe.

Die Einteilung der Nahrungsstoffe kann in zweifacher Weise erfolgen, je nachdem die physiologische Bedeutung, oder aber die chemische Zusammensetzung derselben als Gesichtspunkt dient. Während die physiologische Bedeutung der Nahrungsstoffe in einem besonderen Abschnitt zu behandeln ist, soll hier nur die Einteilung nach chemischen Rücksichten gegeben werden. Die Nahrungsstoffe zerfallen hiernach:

1) in organische und
2) in anorganische oder Mineralstoffe (Wasser und Salze).

Die organischen Nahrungsstoffe können wieder sein:

a) stickstoffhaltige und
b) stickstofffreie.

Die stickstoffhaltigen sind die Proteïnstoffe, d. h. die echten Eiweißstoffe, die Proteïde und die Albuminoïde, von welch letzteren besonders

die Leimstoffe als Nahrung von Bedeutung sind. Ferner gehören zu dieser Nährstoffgruppe die Nukleïnsäuren und die Lecithine.

Die stickstofffreien Nahrungsstoffe sind die Fette, die Kohlehydrate und endlich die Salze organischer Säuren, welch letztere namentlich für die Ernährung der Herbivoren in Betracht kommen.

Erstes Kapitel.

Die Proteïnstoffe.

Die größte Bedeutung unter allen Nahrungsstoffen besitzen zweifellos die Proteïnstoffe, d. h. die Eiweißkörper und deren nächste Verwandte, die Proteïde und Albuminoïde. Von den Proteïnsubstanzen sind aber wieder die wichtigsten die eigentlichen Eiweißstoffe. Denn letztere bilden bei weitem die Hauptmasse des Tierkörpers und sind ferner notwendige Bestandteile jeder entwickelungsfähigen pflanzlichen Zelle. Sie sollen zunächst abgehandelt werden.

Die in der Natur vorkommenden sogenannten nativen oder genuinen Eiweißkörper zeigen oft ein sehr verschiedenartiges physikalisches und chemisches Verhalten. Es müssen daher zunächst die gemeinsamen Eigenschaften dieser Substanzen hervorgehoben werden, wodurch sie als Eiweißstoffe charakterisiert sind.

Was zunächst ihre Zusammensetzung betrifft, so bestehen sie aus 5 Elementen, welche sich bei den verschiedenen Eiweißstoffen in ihren Gewichtsverhältnissen nicht sehr weit voneinander entfernen. Die Schwankungen bewegen sich etwa innerhalb folgender Grenzen:

Kohlenstoff	50—55	Proz.
Wasserstoff	6,5—7,3	„
Stickstoff	15—17,6	„
Sauerstoff	19—24	„
Schwefel	0,3—2,4	„

Als Mittel aus den meisten Analysen mögen folgende Zahlen gelten:

Kohlenstoff	52	Proz.
Wasserstoff	7	„
Stickstoff	16	„
Sauerstoff	23	„
Schwefel	2	„
	100	Proz.

Andere Elemente, als die angeführten, finden sich nicht in eigentlichen Eiweißstoffen, sondern nur in deren Paarlingen. So enthält das Hämatin, welches, mit Eiweiß gepaart, das Hämoglobin bildet, Eisen, und ebenso sind die Nukleïne, welche mit Eiweiß zu den weit verbreiteten Nukleoalbuminen zusammentreten, phosphorhaltig.

Sowohl der Stickstoff, als auch der Schwefel des Eiweißmoleküls sind beide, je in verschiedenartiger Weise, gebunden. Ein Teil des Stickstoffs wird bei der Einwirkung von verdünnter, heißer Kalilauge leicht als gasförmiges Ammoniak eliminiert, während bei weitem die Hauptmenge durch diese Operation nicht entfernt werden kann. Dasselbe Verhalten zeigt der Schwefel. Ein Teil desselben spaltet sich beim Erwärmen der Eiweißkörper mit Kalilauge als Schwefelalkali ab und bildet daher, beim Zusatz von etwas Bleiacetat zur Flüssigkeit, schwarzes

Schwefelblei. Der Rest des Schwefels dagegen läßt sich nur bei der völligen Zerstörung und Oxydation des Eiweißes durch Schmelzen mit Kali und Salpeter als Schwefelsäure nachweisen. Das Eiweißmolekül enthält also mindestens zwei Atome Schwefel [1]).

Allgemein anerkannte Formeln für die Eiweißkörper aufzustellen, ist bisher nicht gelungen, weil die Molekulargrößen derselben nicht mit Sicherheit bestimmbar sind. Es existieren zwar Formeln für einige Eiweißstoffe, welche auf den Analysen von Metallverbindungen dieser Eiweißkörper basieren [2]), aber diese Verbindungen der Eiweißstoffe mit Metallen scheinen nicht konstant zu sein, da die hiernach aufgestellten Formeln bei den verschiedenen Autoren bedeutend differieren. Am meisten verdienen noch Beachtung diejenigen, welche auf der Analyse von Metallverbindungen des krystallisierenden Vitellins beruhen. Grübler berechnete für die Magnesiumverbindung des Vitellins die Molekulargröße 8848 [3]), woraus sich nach einer Ueberlegung von Bunge als Formel des Vitellins konstruieren läßt: C_{292} H_{481} N_{90} O_{83} S_2 [4]).

Jedenfalls haben alle diese Bestimmungen für das Molekulargewicht der Eiweißstoffe ungemein hohe Zahlen ergeben. Dieses Resultat scheinen neuere Untersuchungen zu bestätigen, bei denen versucht worden ist, die Raoult'sche Methode, welche auf der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung basiert, zur Auffindung der Molekulargröße der Eiweißstoffe zu verwenden. Für gereinigtes Eieralbumin fand Sabanejeff die Molekulargröße von 15000 [5]).

Die Eiweißstoffe sind im allgemeinen nicht krystallisierbar. Nur vom Phytovitellin aus Kürbis-, Hanf- und Ricinussamen sowie aus Paranüssen [6]) und neuerdings vom Eieralbumin [7]) ist es gelungen, wohlausgebildete Krystalle zu erhalten. Aber diese Krystalle bestehen nicht aus reinem Eiweiß, sondern enthalten sämtlich mehr oder weniger gewisse Aschenbestandteile.

Die Lösungen aller Eiweißstoffe sind optisch aktiv und drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links. Da die verschiedenen Eiweiß-

---

1) „Ueber den Schwefel der Eiweißstoffe" liegt eine neuere Untersuchung von Albert Krüger vor, Pflüger's Arch., Bd. 43, 1888, S. 244. Ueber einige Punkte dieser Abhandlung vergl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 326—332.

2) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 198. O. Loew, Pflüger's Arch., Bd. 31, 1883, S. 393. Chittenden und Whitehouse, Studies from the Lab. Physiol. Chem. Vale Univ., II, 95.

3) G. Grübler, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 23, 1881, S. 97.

4) Lehrb. der physiol. Chemie, 1889, S. 54.

5) Sabanejeff, Kryoskopische Untersuchungen der Kolloïde, Chem. Centralbl., 1891, S. 10.

6) Maschke, Journ. f. prakt. Chem., A. F. Bd. 74, S. 436, und Bot. Zeitg., 1859, S. 441. Schmiedeberg, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 205. Th. Weyl, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 1, 1877, S. 84. Drechsel, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 19, 1879, S. 331. Grübler, Journ. f. prakt. Chem., N. F., Bd 23, 1881, S. 97. Ritthausen, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 25, 1882, S. 130.

7) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 165, und Bd. 16, 1892, S. 187. Vergl. auch S. Gabriel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 456.

stoffe spezifische Drehungsexponenten besitzen, ist es möglich, sie in reinen Lösungen hierdurch qualitativ und quantitativ zu bestimmen.

Nach ihrem Verhalten bei der Dialyse gehören die Eiweißstoffe zu den nicht diffusiblen Substanzen, zu den sogenannten Kolloïden. Denn in wäßriger Lösung vermögen sie tierische Membranen sehr schwer, sogenannte homogene, aus künstlichem Pergament bestehende Membranen überhaupt nicht zu passieren.

Der physikalische Vorgang der Diffusion beruht auf folgenden Thatsachen[1]). Giebt man in einen unverletzten Schlauch, welcher aus künstlichem Pergament besteht, eine Flüssigkeit, etwa 5-proz. Kochsalzlösung, so geht dieselbe nicht einmal spurweise durch die Wandungen hindurch. Sobald sich aber zu beiden Seiten der Membran miteinander mischbare Flüssigkeiten befinden, etwa auf der einen 5-proz. Kochsalz, auf der anderen aber 10-proz. Kochsalz, eine Natriumsulfatlösung oder reines Wasser, so beginnt, ganz unabhängig von einer etwa vorhandenen Druckdifferenz, eine sogenannte Diffusionsströmung oder Osmose der getrennten Flüssigkeiten, indem die Moleküle der einen durch die Membran hindurch in den Raum, welchen die andere Flüssigkeit einnimmt, eindringen, bis ein völliger Ausgleich stattgefunden hat und der Salzgehalt auf beiden Seiten qualitativ und quantitativ derselbe ist.

Die Geschwindigkeit der entgegengesetzten Diffusionsströme ist eine ungleiche, je nach der Qualität der betreffenden Flüssigkeiten, so daß von der einen Flüssigkeit mehr herüber, als von der anderen hinüber geht, wodurch anfangs bedeutende hydrostatische Druckdifferenzen gesetzt werden können, welche sich erst allmählich ausgleichen. Alle Substanzlösungen diffundieren langsamer gegen reines Wasser, als letzteres gegen die Lösungen. Das Verhältnis der diffundierten Wassermenge zu der gleichzeitig diffundierten Substanzmenge ist für jeden Stoff ein besonderes, man bezeichnet es als endosmotisches Aequivalent. Letzteres bedeutet die Zahl, welche angiebt, welche Gewichtsmenge Wasser ausgetauscht wird gegen 1 g der betreffenden Substanz: $Ae = \frac{W}{S\ (1\ g)}$. Ein sehr niedriges endosmotisches Aequivalent besitzt zum Beispiel das Jodkalium: 1,093, welches demnach sehr schnell diffundiert, während das endosmotische Aequivalent der Eiweißkörper unendlich groß ist, da sie überhaupt von der Osmose ausgeschlossen sind.

Graham, welcher die Erscheinung der Diffusion zuerst näher untersuchte, glaubte, daß alle nicht krystallisierbaren Stoffe auch nicht diffusibel seien und zwar deshalb, weil sie in den Flüssigkeiten sich nicht in eigentlicher Lösung befänden, sondern nur in einem Quellungszustande. Graham teilte dementsprechend auch alle Substanzen ein in Krystalloïde und Kolloïde, von Colla = Leim, weil namentlich die Leimstoffe von der Diffusion ausgeschlossen sind. Außerdem sind nicht diffusibel alle übrigen Proteïnsubstanzen, mit Ausnahme der Peptone. Ferner diffundieren nicht die höheren Kohlehydrate (Polysaccharide). Ebenso verhält sich eine Lösung von Kieselsäure in Salzsäure, sowie eine Lösung von Thonerde in Aluminiumchlorid. Das Einteilungsprinzip Graham's ist indessen nicht haltbar, da es Proteïnsubstanzen giebt, wie das Hämoglobin und das Vitellin, welche wohlausgebildete Krystalle liefern, aber nicht diffundieren, und umgekehrt auch solche, nämlich die Peptone, welche leicht

---

1) A. Fick, Mediz. Physik, 1885, S. 35.

diffundieren, aber nicht zu krystallisieren scheinen. Auch die verbreitete Annahme, daß die sogenannten Kolloïde sich nicht in wirklicher Lösung befänden, ist durchaus willkürlich. Die Ursache, warum gewisse Stoffe diffundieren, andere nicht, ist lediglich darin zu suchen, daß die Moleküle der nicht diffusiblen Substanzen wegen ihrer bedeutenden Größe die feinen Poren der Membranen nicht passieren können.

Die Trennung von Stoffen durch Diffusion oder Dialyse ist eine für physiologische Zwecke sehr häufig angewandte Operation. Man benutzt zu derselben jetzt ausschließlich künstliches Pergament. Denn während die natürlichen Membranen nicht nur kleinste Interstitien besitzen zwischen den Substanzmolekülen, sondern auch zwischen den Gewebselementen, sind die künstlichen, homogenen Membranen nur von den Molekularinterstitien durchsetzt, welche den größeren Molekülen gelöster Stoffe den Durchgang völlig versagen. Es ist klar, daß die Dialyse in ausgezeichneter Weise dazu geeignet ist, Lösungen von Eiweißstoffen salzfrei zu machen. Man dialysiert erst gegen laufendes, dann gegen öfter zu wechselndes destilliertes Wasser, so daß die Eiweißlösung stets mit möglichst reinem Wasser in endosmotischem Verkehr steht. Als Dialysatoren dienen Pergamentschläuche, welche in hohe Cylindergläser gehängt werden, durch welche der schwache Strom einer Wasserleitung geführt wird.

Die Aussalzung der Eiweißkörper. Es giebt eine Reihe organischer Substanzen, welche sich aus ihren wäßrigen, nicht zu konzentrierten Lösungen ausscheiden, wenn gleichzeitig gewisse Salze in gehöriger Menge in die Flüssigkeit eingetragen werden. Das Unlöslichwerden dieser organischen Substanzen wird um so ausgiebiger, je mehr sich der Salzgehalt der Flüssigkeit der Sättigung nähert. Der Vorgang beruht offenbar darauf, daß den organischen Substanzen durch die Salzmenge das zu ihrer Lösung notwenige Wasser entzogen wird. Dennoch hängt diese Fällung nicht lediglich ab von der wasseranziehenden Kraft der betreffenden Salze, vielmehr sind hierbei noch andere, nicht näher bekannte Umstände wirksam [1]). Sind die Substanzlösungen zu konzentriert, so gesteht beim Eintragen der Salze die ganze Masse zu einem dicken Brei, aus welchem sich die ausgesalzenen Substanzen nicht durch Filtration gewinnen lassen. Man muß deshalb verdünntere Lösungen verwenden.

Aussalzbar sind namentlich alle nicht diffusiblen Substanzen, aber auch andere, wie zum Beispiel die Pikrinsäure und die Urate. Am längsten bekannt ist diese Erscheinung von den Seifen, welche in der Technik durch Eintragen von Kochsalz aus ihren Lösungen gewonnen werden. Hierbei setzen sich allerdings die weichen Kaliseifen in die härteren Natronseifen um. Indessen werden die Kaliseifen auch als solche vollkommen aus ihren Lösungen abgeschieden, wenn man sich zum Aussalzen des Kaliumchlorids bedient.

Die einzelnen Eiweißkörper verhalten sich in dieser Beziehung gegen die verschiedenen Salze sehr abweichend, was zur Unterscheidung und Trennung der verschiedenen Eiweißkörper benutzt wird. Manche derselben lassen sich durch Kochsalz oder Magnesiumsulfat nicht aussalzen,

1) O. Nasse, Ueber das Aussalzen der Eiweißkörper und anderer kolloider Substanzen, Pflüger's Arch., Bd. 41, S. 504; ferner Franz Hofmeister und S. Lewith, Arch. f. exp. Pathol., Bd. 24, 1888, S. 247 sowie Bd. 25, 1888, S. 1.

andere dagegen durch diese Salze mehr oder weniger vollständig. Sehr bemerkenswert ist die Thatsache, daß nicht nur alle Eiweißkörper, sondern die Proteïnsubstanzen überhaupt aus neutralen sowohl, wie aus sauren Flüssigkeiten vollkommen ausgesalzen werden durch die Sättigung ihrer Lösungen mittels Ammoniumsulfat. Eine Ausnahme hiervon bilden allein einige Verdauungsprodukte, nämlich die Peptone und gewisse Deuteroalbumosen, welch letztere wenigstens in geringer Menge in einer gesättigen Ammoniumsulfatlösung auflöslich sind. Mit dem Aussalzen, wenn es bei gewöhnlicher Temperatur vorgenommen wird, ist für die Eiweißkörper durchaus keine Aenderung ihrer Eigenschaften oder Struktur verbunden. Sie sind hiernach unter denselben Verhältnissen wie vorher wieder auflöslich.

Die Alkoholfällung. Da die genuinen Eiweißkörper in Alkohol unlöslich sind, werden sie aus ihren wäßrigen Lösungen durch Zusatz von Alkohol gefällt, und zwar um so leichter, je mehr die Flüssigkeiten gleichzeitig Neutralsalze enthalten. Nach kurzer Einwirkung namentlich verdünnten Alkohols zeigen die gefällten Eiweißkörper keine Veränderung, sie sind nach der Entfernung des Alkohols in reinem oder salzhaltigem Wasser suspendiert, wieder auflöslich. Nach längerer Einwirkung jedoch namentlich starken Alkohols und besonders auch bei gleichzeitiger Gegenwart von Salzen werden die Eiweißstoffe in eigentümlicher Weise verändert, so daß sie nunmehr gegen neutrale Lösungsmittel sich indifferent verhalten. Sie sind in den sogenannten koagulierten Zustand übergegangen.

Die Koagulation durch Erhitzen mit Wasser. Dieselbe Veränderung, wie durch die längere Einwirkung starken Alkohols, erfahren die Eiweißstoffe beim Erhitzen ihrer wäßerigen Lösungen, wodurch sie sich als unlösliche Coagula aus den Flüssigkeiten ausscheiden. Die Koagulation tritt aber nur vollkommen ein in neutralen, noch besser in ganz schwach sauren Flüssigkeiten. Alkalische Eiweißlösungen koagulieren unvollkommen, und bei einem gewissen Gehalt an freiem oder kohlensaurem Alkali wird die Koagulation ganz verhindert. Auch die Gegenwart von viel organischer Säure, etwa von Essigsäure, läßt keine Koagulation zustande kommen. So werden manche Eiweißkörper in der Kälte beim Zusatz einer gewissen Menge Essigsäure aus ihren Lösungen gefällt, um im Ueberschuß der Säure unvollkommen gelöst zu werden. Kocht man nunmehr die stark saure trübe Flüssigkeit, so tritt durchaus keine Koagulation ein, sondern man erhält im Gegenteil eine wasserklare Eiweißlösung. Auch nicht gelöste Eiweißkörper gehen beim Eintragen in siedendes Wasser in den koagulierten Zustand über. Die Koagulationstemperaturen sind für die verschiedenen Eiweißstoffe nicht dieselben und können daher zu ihrer Bestimmung verwendet werden. Indessen schwanken die Koagulationspunkte je nach der Art und Menge der gleichzeitig vorhandenen Salze, sowie nach der Konzentration der Eiweißlösungen. So zeigt die Gerinnungstemperatur des Serumglobulins, welche nach Hoppe-Seyler bei 72—75° C liegt, je nach dem Gehalt an Eiweiß oder Salz, Schwankungen zwischen 68 und 80° C[1]).

Die Denaturierung der Eiweißstoffe. Durch die Koagulation werden alle Lösungsunterschiede der verschiedenen Eiweiß-

1) O. Hammarsten, Pflüger's Arch., Bd. 18, 1878, S. 64. Vergl. hierüber auch Limbourg, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 458.

körper aufgehoben, denn das koagulierte Eiweiß ist völlig indifferent gegen neutrale Lösungsmittel. Die einzige Möglichkeit, es in Lösung zu bringen, ist, abgesehen von der Verdauung, die Behandlung mit verdünnten Laugen oder konzentrierten organischen, beziehungsweise verdünnten Mineralsäuren in der Wärme. In diesem Falle resultieren alkalische oder saure Eiweißlösungen, welche sich genau so verhalten, wie Lösungen genuiner Eiweißkörper, welche nach dem Zusatz von Lauge oder von viel Essigsäure gekocht wurden und hierdurch vor der Koagulation bewahrt blieben.

Bei der Behandlung der nativen oder koagulierten Eiweißkörper mit starken Säuren oder Laugen in der Wärme, ist in jedem Fall eine wesentliche Veränderung derselben eingetreten. Sowohl die nativen als die koagulierten Eiweißstoffe haben ihre Eigentümlichkeiten verloren. Man bezeichnet die eingetretene Veränderung passend als Denaturierung. Die denaturierten Eiweißkörper zeigen nur noch Unterschiede, je nachdem die Einwirkung einer Lauge oder einer Säure die Ursache ihrer Entstehung war. Im ersteren Falle erhält man sogenanntes Albuminat (Alkalialbuminat), im letzteren Syntonin (Acidalbumin).

Daß das Albuminat sich vom Syntonin in der Zusammensetzung unterscheidet, geht aus dem bereits früher Mitgeteilten hervor. Es fehlt zu dem Albuminat ein Teil des Stickstoffs, sowie auch der leicht abspaltbare Schwefel der nativen Eiweißkörper und des Syntonins.

Das Albuminat und das Syntonin sind in neutralen Flüssigkeiten ganz unlöslich und fallen daher beim Abstumpfen des Alkalis, bezw. der freien Säure in ihren Lösungen aus. Beide Proteïnsubstanzen lösen sich aber leicht in Laugen oder in verdünnter Soda, ebenso in wenig Salzsäure, schwerer in starker Essigsäure. Aus ihren sauren Lösungen werden die denaturierten Eiweißstoffe durch Ammoniumsulfat oder durch Kochsalz vollkommen ausgesalzt.

Völlig gesättigte Laugen oder Eisessig bewirken die Denaturierung aller in hinreichend konzentrierter Lösung vorhandenen Eiweißkörper schon bei Zimmertemperatur. In beiden Fällen kann man beim Zusammenreiben der Reagentien mit der Eiweißlösung das Albuminat, bezw. das Syntonin plötzlich als gallertige Masse entstehen sehen.

Durch verdünnte Säuren geschieht dagegen die Umwandlung der meisten nativen Eiweißkörper namentlich in der Kälte nur sehr langsam, und um so schwieriger, je mehr gleichzeitig Salze in der Flüssigkeit gelöst sind [1]). Nur gewisse Eiweißstoffe der Muskelsubstanz lassen sich auch unter diesen Umständen sehr leicht durch die verdünntesten Säuren in Syntonin überführen.

Die Zersetzungsprodukte der Eiweißstoffe. Durch Einwirkung hochgespannter Wasserdämpfe oder beim anhaltenden Kochen mit verdünnten Mineralsäuren oder Laugen zerfallen die Eiweißkörper unter Hydratation oder Hydrolyse, d. h. unter Aufnahme der Elemente des Wassers. Hierbei entstehen unter der Entwickelung von Ammoniak und Schwefelwasserstoff eine Reihe von Amidosäuren. Da letztere bei allen Eiweißstoffen immer dieselben sind, muß man schließen, daß die verschiedenen Eiweißstoffe zwar aus denselben Atomkomplexen bestehen, aber diese Atomgruppen in verschiedenen Mengenverhältnissen enthalten.

---

1) Johanssohn, Ueber das Verhalten des Serumalbumins zu Säuren und Neutralsalzen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 310.

Regelmäßig finden sich als Endprodukte der Eiweißzersetzung Tyrosin, Leucin und Asparaginsäure.

Das Tyrosin gehört in die Reihe der aromatischen Verbindungen. Es ist eine Amidosäure der Parareihe, nämlich Paraoxyphenylamidopropionsäure (Paraoxyphenyl-Alanin)

$$C_6H_4\begin{cases}OH & 1\\ CH_2.CH(NH_2).COOH & 4\end{cases}$$

Das Tyrosin läßt sich synthetisch darstellen, es bildet sich bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf Paraamidophenyl-Alanin

$$C_6H_4\begin{cases}NH_2 & 1\\ CH_2.CH(NH_2).COOH & 4\end{cases}$$

wodurch nach der allgemeinen Reaktion von GRIESS die Amidogruppe des Benzolkerns in die Hydroxylgruppe übergeführt wird [1]. Beim Schmelzen des Tyrosins mit Kalihydrat zerfällt es dementsprechend in Paraoxybenzoësäure $C_6H_4\begin{cases}OH & 1\\ COOH & 4\end{cases}$, Essigsäure und Ammoniak. Wie alle aromatischen Verbindungen, in denen ein Wasserstoffatom durch die OH-Gruppe ersetzt ist, giebt das Tyrosin die MILLON'sche Reaktion, d. h. eine schöne Rotfärbung oder einen roten Niederschlag beim längeren Kochen mit Mercurinitrat, welches sehr wenig salpetrige Säure enthält. Die Gegenwart freier Salpetersäure stört die Reaktion. Zur Darstellung des Reagens fügt man zu käuflichem Quecksilberoxydnitrat so lange Wasser, als noch ungelöstes Salz vorhanden ist, fügt auf etwa 250 ccm der Flüssigkeit 3—4 Tropfen rauchender Salpetersäure und hierauf tropfenweise so lange Natriumacetatlösung, bis das Reagens gegen Phenollösung wirksam wird.

Das Tyrosin bildet Büschel oder Garben von seideglänzenden, stark lichtbrechenden Nadeln vom Schmelzpunkt 235° C, es ist sehr schwer löslich in kaltem, leichter in heißem Wasser, unlöslich in Alkohol und in Aether, aber löslich in Ammoniak.

Das Leucin ist ein Fettkörper und zwar die Amidosäure der normalen Capronsäure. Das Leucin hat demnach die Zusammensetzung $C_6H_{11}(NH_2)O_2$ oder $CH_3.CH_2.CH_2.CH_2CH.(NH_2).COOH$, es läßt sich synthetisch aus Bromcapronsäure und Ammoniak darstellen.

Das völlig reine Leucin krystallisiert in schneeweißen, glänzenden Blättchen, gewöhnlich aber bildet es nur mikroskopisch erkennbare, schwach lichtbrechende gelbliche Kugeln, die entweder hyalin oder radial gestreift erscheinen. Das Leucin ist leicht löslich in Wasser, schwer löslich in kaltem, leichter in heißem Alkohol. Es ist optisch aktiv und zwar rechtsdrehend. Erhitzt man aber gewöhnliches Leucin mit Barytwasser auf 170°, so geht es in eine optisch unwirksame Modifikation über. Setzt man dieses optisch indifferente Leucin der Einwirkung gewisser Pilze, namentlich des Penicillium glaucum aus, so erhält man wieder ein optisch aktives Leucin, welches aber ebenso viel links dreht (— 17,5), als das gewöhnliche Leucin rechts [2]. Erhitzt

---

1) ERLENMEYER und LIPP, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 15, S. 1544.

2) E. SCHULZE und E. BOSSHARD, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 140.

man Leucin vorsichtig, so sublimiert es unzersetzt in weißen, wolligen Flocken, wird es aber über seinen Schmelzpunkt (170 ° C) schnell erhitzt, so zerfällt es in Kohlendioxyd und Amylamin ($C_5H_{11}.NH_2$), welch letzteres durch seinen spezifischen Geruch erkennbar ist.

Die Asparaginsäure gehört in die Reihe der zweibasischen Säuren der Fettreihe und ist Amidobernsteinsäure

$$COOH.CH_2.CH(NH_2).COOH.$$

Sie ist schwer löslich in kaltem Wasser, unlöslich in absolutem Alkohol. Dagegen löst sich die Asparaginsäure sowie ihr Kupfersalz in heißem Wasser, welch letzteres daraus beim Erkalten in rhombischen Säulen, bezw. in hellblauen Nadeln krystallisiert. Die Asparaginsäure ist optisch aktiv, und zwar linksdrehend.

Die Natur der bisher genannten Zersetzungsprodukte gestattet den Schluß, daß im Eiweißmolekül sowohl Atomgruppen der aromatischen als auch solche der Fettreihe vorhanden sind.

Während Ammoniak, Schwefelwasserstoff und die drei genannten Amidosäuren aus den Eiweißkörpern sich bilden, gleichviel, ob man die Zersetzung derselben durch gespannte Wasserdämpfe, durch siedende Laugen oder Säuren bewirkt, treten bei der andauernden Einwirkung von Alkalien sowohl als auch von Mineralsäuren noch spezifische Produkte auf, welche zum Teil wenigstens durch eine weitere Zersetzung der drei Amidosäuren gebildet werden.

Man beobachtet nämlich beim langen Kochen der Eiweißstoffe mit Laugen, neben einer weiteren Ammoniakentwicklung, auch die Entstehung von Kohlensäure, Oxalsäure und Essigsäure [1]), während zugleich ein Entweichen von Phenol, Indol und Skatol bemerkbar wird. Ein besonders reichliches Auftreten von Indol und Skatol erfolgt regelmäßig, wenn die Zersetzung der Eiweißstoffe nicht durch siedende Kalilauge, sondern durch schmelzendes Kalihydrat vorgenommen wird [2]), wobei bekanntlich zugleich eine Oxydationswirkung stattfindet.

Bei der Behandlung der Eiweißstoffe mittels siedender Mineralsäuren scheint deren Zerfall nicht so weit zu gehen, daß Kohlensäure, Oxalsäure und Essigsäure entstehen. Dagegen erhält man beim Kochen der Eiweißstoffe mit Salzsäure unter Zusatz von etwas Zinnchlorür, wodurch Oxydationsvorgänge vermieden werden, Amidoglutarsäure (Glutaminsäure), das nächste Homologe der Asparaginsäure, $COOH.CH(NH_2).CH_2.CH_2.COOH$ [3]), und ferner zwei organische

---

1) Vergl. E. Drechsel, Ladenburg's Handwörterb. d. Chem., Bd. 3, S. 548. Die Zersetzung der Eiweißkörper durch gesättigte Barytlösung von 150 ° C wurde zuerst von Schützenberger untersucht, Ann. de chim. et de phys. (5), Bd. 16, S. 289.

2) W. Kühne, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 8, 1875, S. 206. Nencki, ebendas., S. 336.

3) Hlasiwetz und Habermann, Ann. Chem. Pharm., Bd. 159, S. 304, und Bd. 169, S. 240. Vergl. auch Ritthausen und Kreusler, Journ. f. prakt. Chem., A. F. Bd. 107, S. 240. L. Radziejewski und E. Salkowski, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 7, 1874, S. 1050. Vergl. namentlich auch E. Schulze, Untersuchungen über die Amidosäuren, welche bei der Zersetzung der Eiweißstoffe durch Salzsäure und durch Barytwasser entstehen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 63.

Basen, welche von DRECHSEL Lysatin und Lysatinin genannt worden sind [1]).

Diese beiden Substanzen bieten insofern erhebliches Interesse, als sie zwei anderen Basen, welche im tierischen Organismus verbreitet sind, homolog scheinen, nämlich dem Kreatin (Guanidinpropionsäure)

$$C(NH)\begin{matrix} NH_2 \\ NH.CH_2.CH_2.COOH \end{matrix}$$

und seinem Anhydrid, dem Kreatinin. Nur besitzt das Lysatin nicht, wie das Kreatin, 4 Kohlenstoffatome, sondern deren 6, seine empirische Formel ist $C_6H_{13}N_3O_2$. Das Lysatin und Lysatinin lassen sich aus der sauren Zersetzungsflüssigkeit mittels Phosphorwolframsäure isolieren und liefern, ganz wie das Kreatin und Kreatinin, bei der Spaltung mittels siedenden Barytwassers neben anderen Produkten Harnstoff. Hierdurch ist der Beweis geliefert, daß auch ein Teil des im Urin ausgeschiedenen Harnstoffs durch einfache Spaltung aus dem Nahrungseiweiß entstehen kann, was für die Beurteilung des Stoffwechsels im Tierkörper von Bedeutung erscheint. Die Beobachtung der quantitativen Verhältnisse hat ergeben, daß etwa $^1/_{10}$ der Harnstoffmenge, welche einer gewissen Eiweißmenge entspricht, durch eine derartige direkte Abspaltung zu gewinnen ist.

In neuester Zeit hat DRECHSEL unter den Produkten, welche bei der Spaltung des Kaseïns durch siedende Salzsäure entstehen, auch Diamido-essigsäure $CH(NH_2)_2.COOH$, sowie eine andere Substanz von der empirischen Zusammensetzung $C_6H_{14}N_2O_2$ aufgefunden. Letztere wird als Lysin bezeichnet und ist wahrscheinlich Diamidocapronsäure.

Man hat endlich auch die Eiweißstoffe unter Zuführung von Oxydationsmitteln zersetzt. Diese Versuche sind indessen nicht von physiologischem Interesse, da die Oxydation des Eiweißes im Tierkörper sich offenbar gänzlich anders gestaltet. Man erhielt, je nach der Stärke des angewandten Oxydationsmittels, alle möglichen und oft abweichende Produkte. Eine Harnstoffbildung ist dabei nie beobachtet worden.

Zu erwähnen ist jedoch, daß es gelungen scheint, die Oxydation von Eiweiß ohne Zersetzung mittelst Kaliumpermanganat herbeizuführen. MALY erhielt hierdurch eine sehr sauerstoffreiche Proteïnsubstanz (25 Proz. O), welche den Charakter einer vielbasischen Säure zeigte. Dieser Oxyprotsäure oder Oxyprotsulfosäure genannte Körper erinnert sowohl in seiner Zusammensetzung, als auch in seinem allgemeinen chemischen Verhalten noch an seine Muttersubstanz. Der leicht abspaltbare Schwefel des ursprünglichen Eiweißmoleküls scheint dagegen in die Gruppe SO_3H verwandelt zu sein, weil die Säure zwar die ganze Schwefelmenge des Eiweißes noch enthält, aber dennoch heiße alkalische Bleilösung nicht schwärzt. Die Oxyprotsäure ist gleich den Eiweißkörpern durch Magensaft verdaulich, bei der Spaltung mit überhitztem Barytwasser liefert sie Leucin, aber kein Tyrosin, indem die aromatischen Gruppen des Moleküls hierbei offenbar zerfallen. Denn

1) E. DRECHSEL, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 39, 1889, S. 425, Ber. d. K. Sächs. Gesellsch. der Wissensch., 1890, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 23, 1890, S. 3096. Vergl. auch M. SIEGFRIED, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 24, 1891, S. 418.

2) E. DRECHSEL, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1891, S. 248 und Ber. der Königl. Sächs. Ges. der Wissensch., 1892, S. 116.

daß Atomkomplexe aromatischer Natur auch in der Oxyprotsäure enthalten sind, beweist die Entstehung von Benzoësäure bei deren völliger Oxydation mittels eines Chromsäuregemisches[1]).

Durch weitere Oxydation entsteht aus dieser Oxyprotsäure eine Peroxyprotsäure, welche über 34 Proz. Sauerstoff, gegen 22 Proz. der Muttersubstanz enthält, also in ihrer Zusammensetzung vom Eiweiß sehr erheblich abweicht. Dennoch soll auch diese Säure nach MALY das ungespaltene Eiweißmolekül repräsentieren[2]).

Die Reagentien, welche Fällungen der Eiweißstoffe hervorrufen, koagulieren entweder dieselben, oder sie gehen mit den Eiweißkörpern in Wasser unlösliche Verbindungen ein. Die Fällungen der Eiweißstoffe durch Aussalzen oder durch schnell zu entfernenden Alkohol besitzen demnach einen wesentlich anderen Charakter.

Die erste Gruppe der Fällungsmittel bilden eine Reihe von Mineralsäuren. Die nativen Eiweißkörper werden nämlich aus ihren Lösungen mehr oder weniger vollkommen von mäßig konzentrierter Schwefelsäure, Salzsäure oder Salpetersäure durch Koagulation gefällt, wobei zu bemerken ist, daß sich die Eiweißkoagula in einem großen Ueberschuß der Salz- und Schwefelsäure schon in der Kälte unter Syntoninbildung wieder völlig auflösen. Im Gegensatz zur Metaphosphorsäure, welche ebenfalls mit den Eiweißstoffen unlösliche Verbindungen eingeht, koaguliert und fällt die Orthophosphorsäure die Eiweißkörper nur dann, wenn sie sehr konzentriert zur Einwirkung gelangt. Praktisch benutzt man als Fällungsreagens von den genannten Mineralsäuren fast nur die Salpetersäure, weil sie, auch im Ueberschuß zur Flüssigkeit gesetzt, die Eiweißstoffe nicht wieder auflöst. Selbst beim Aufkochen löst sich das durch Salpetersäure ausgefällte Eiweiß nicht in der überschüssigen Säure, oder doch nur sehr unvollkommen.

Neutrale Eiweißlösungen werden weiter gefällt durch die Lösungen der meisten Schwermetallsalze. Als solche sind namentlich zu nennen: Kupfersulfat und Eisenchlorid, welche beide im Ueberschuß das gefällte Eiweiß wieder auflösen, neutrales und basisches Bleiacetat, Platinchlorid und endlich angesäuertes Quecksilberchlorid. Auf der besonders energischen Verwandtschaft des Sublimats zu Eiweißstoffen beruht seine giftige, aber auch seine desinfizierende Eigenschaft. Die Anwendung von Eieralbumin oder Milch als Gegenmittel bei akuten Metallvergiftungen wird hieraus verständlich. Es wird durch die Bildung der unlöslichen Metallalbuminate eine schnelle Resorption der Metalle verhindert, welche außerdem, an Eiweiß gebunden, nicht ätzend auf die Schleimhäute wirken.

Die Fällungen der Eiweißstoffe beim Zusammentreffen mit den Schwermetallsalzen werden durch die Thatsache erklärlich, daß sämtliche Eiweißstoffe, mehr oder weniger ausgeprägt, den Charakter schwacher organischer Säuren besitzen. Sie bilden, unter Verdrängung der betreffenden Säure, mit den Metalloxyden salzartige, in Wasser unlösliche Verbindungen. Die saure Natur des Eiweißkörpers gegenüber den Metalloxyden läßt sich auch daraus erkennen, daß frisch gefälltes Eisenhydroxyd oder Manganhydroxyd von neutralen eiweißhaltigen Flüssigkeiten in gewisser Menge gelöst werden. Es bilden sich hierbei

---

1) R. MALY, Monatshefte f. Chemie, Bd. 6, S. 107.
2) R. MALY, l. c. Bd. 9, S. 255.

zunächst die an und für sich in Wasser unlöslichen Metallalbuminate, welche aber in viel überschüssigem Eiweiß auflöslich sind. In einer derartigen Lösung ist das Eisen nach dem Zusatz von Salzsäure mittels Ferrocyankalium oder Kaliumrhodanid, wie in jedem Eisensalz nachzuweisen. Eine Eisenalbuminat- beziehungsweise Kupferalbuminatlösung läßt sich auch erhalten durch Zugeben von sehr wenig Metallsalz zu einer sehr konzentrierten Eiweißlösung. Aus diesen salzartigen Metallverbindungen werden die nativen Eiweißstoffe ohne Veränderung ihrer Eigenschaften durch einen Strom von Schwefelwasserstoffgas wiedergewonnen.

Die Kupferalbuminate bieten nach den Untersuchungen von Harnack ein bequemes Mittel, Eiweißkörper darzustellen, welche völlig frei sind von Mineralbestandteilen [1]). Alle nativen Eiweißkörper hinterlassen nämlich beim Verbrennen mehr oder weniger Asche, welche aus Kalk-, Magnesium- oder Alkalisulfat besteht. Während die in der Asche vorhandene Schwefelsäure aus der Oxydation des Schwefels der Eiweißkörper hervorgeht, sind die als Sulfate vorhandenen Basen in unbekannter Weise fest an die nativen Eiweißkörper gebunden, vielleicht so, daß einzelne Wasserstoffatome des Eiweißmoleküls durch Metallatome vertreten sind. Die Metalle lassen sich den nativen Eiweißkörpern nicht einmal durch die Denaturierung mittels Mineralsäuren entziehen. Denn neutralisiert man die sauren Flüssigkeiten, so fällt das Syntonin meist mit demselben Aschengehalt aus, als ihn die Muttersubstanz besaß. Dagegen ist das aus seiner Kupferverbindung durch Säure abgeschiedene Eiweiß völlig frei von basischen Bestandteilen. Zur Darstellung einer derartigen Eiweißsubstanz sammelt man einen Kupferalbuminatniederschlag auf einem Filter, löst ihn in starker Kalilauge und neutralisiert diese Flüssigkeit nach 24 Stunden mittels Salzsäure. Wäscht man den hierdurch entstandenen Eiweißniederschlag auf dem Filter sorgfältig aus, bis alles Kupfer- und Kaliumchlorid entfernt ist, so bemerkt man dabei, daß allmählich eine Lösung des Eiweißes im Waschwasser stattfindet. Man muß daher von vornherein mit ziemlich großen Quantitäten arbeiten, um einen Verlust ertragen und dabei doch die größere Menge des Eiweißes auf dem Filter möglichst vollkommen auswaschen zu können. Ist letzteres geschehen, so hinterläßt der getrocknete Rückstand beim Verbrennen keine Asche. Das aschefreie Albumin gehört offenbar zu den denaturierten Eiweißstoffen [2]), weicht aber in seinen Eigenschaften nicht nur vom Syntonin und Albuminat, sondern auch von allen übrigen Eiweißstoffen ganz auffallend ab. Wiewohl dieser Eiweißstoff aus seiner Lösung in Kalilauge beim Neutralisieren ausfiel, also zunächst wie alle denaturierten Eiweißstoffe in neutralsalzhaltigen Flüssigkeiten unlöslich ist, bildet er, nach dem Auswaschen der Salze in destilliertem Wasser suspendiert, beim Erwärmen leicht eine klare Lösung, welche weder beim Kochen, noch beim Zusatz von viel absolutem Alkohol im geringsten verändert wird. Aus seiner wäßrigen oder alkoholischen Lösung wird aber der Eiweißstoff bei jeder Temperatur sofort gefällt, wenn man etwas Neutralsalz zur Flüssigkeit giebt. Er verhält sich also in Bezug auf seine Unlöslichkeit in neutralsalzhaltigem Wasser, wie die gewöhnlichen denaturierten Eiweißstoffe. Uebrigens wird auch die Löslichkeit des aschefreien Albumins in reinem Wasser doch nur bedingt durch

1) E. Harnack, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 22, 1889, S. 3046, und Bd. 23, 1890, S. 40 und S. 3745.

2) Br. Werigo, Pflüger's Arch., Bd. 48, S. 127.

geringe Mengen an dasselbe gebundener Salzsäure. Wird letztere durch Dialyse entfernt, so ist der Eiweißkörper in reinem Wasser unlöslich, gleicht also auch in dieser Beziehung den denaturierten Eiweißstoffen [1]).

Man mußte daran denken, ob durch die Einwirkung der starken Lauge das native Eiweiß nicht nur denaturiert, sondern vielleicht auch gespalten würde. Dies ist aber nicht der Fall. Denn das aschefreie Albumin gleicht in seinen Reaktionen unter keinen Umständen den nächsten Spaltungsprodukten der Eiweißstoffe, den Albumosen oder den Peptonen. Es ist ein echter, denaturierter Eiweißkörper.

Das Verhalten des aschefreien Albumins scheint anzudeuten, daß die Neutralsalze, beziehungsweise die an den genuinen Eiweißstoffen haftenden Basen sowohl bei der Koagulation, als auch bei den Lösungsprozessen der Eiweißkörper irgend eine bedeutungsvolle Rolle spielen, was übrigens auch aus anderen Beobachtungen gefolgert werden muß.

Es folgen nunmehr eine Reihe von spezifischen Fällungsmitteln, welche schwache Säuren sind. Es scheint in den ausfallenden Verbindungen, im Gegensatz zu den Metallalbuminaten, das Eiweiß die Rolle einer Base zu spielen. Eine solche Doppelstellung der Eiweißstoffe kann nicht auffallen, wenn man sich erinnert, daß ein derartiges Verhalten auch andere Substanzen, zum Beispiel das Bleioxyd zeigt. Dasselbe spielt im Bleiacetat die Rolle einer Base, im Bleioxyd-Natron dagegen die Rolle einer schwachen Säure. Die fraglichen Säuren sind auch als Fällungsmittel organischer Basen, namentlich der pflanzlichen und tierischen Alkaloïde bekannt (Alkaloïdreagentien). Es sind folgende: Gerbsäure, namentlich nach dem Ansäuern der Eiweißlösung mittels Essigsäure, Pikrinsäure nach dem Ansäuern mittels Essigsäure, Phosphorwolfram- oder Phosphormolybdänsäure bei Gegenwart einer freien Mineralsäure, Jodwasserstoffsäure bei Gegenwart von Jodquecksilber. Man verwendet eine Auflösung von Jodquecksilber in Jodkalium, nachdem die Eiweißlösung mittels Salzsäure angesäuert ist. Endlich gehört hierher die Ferrocyanwasserstoffsäure. Alle Eiweißlösungen werden nämlich gefällt durch Ferrocyankalium nach dem Ansäuern mittels Essigsäure.

Die Fällungen mittels Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, sowie durch Jodquecksilber-Jodkalium sind vollkommene. Sie dienen daher, neben der Koagulation durch Siedehitze und neben der Alkoholfällung, bisweilen zur Abscheidung der Eiweißkörper aus tierischen Flüssigkeiten.

Hierher gehört auch die Trichloressigsäure, welche in einer Konzentration von 2—5 Proz. in neuerer Zeit als Fällungsmittel für Eiweißstoffe empfohlen worden ist [2]). In der That kann diese Säure in manchen Fällen zur vollkommenen Abscheidung von Eiweißstoffen verwendet werden. S. Fränkel [3]) gründet hierauf ein Verfahren zur Reingewinnung von Glykogen aus der Lebersubstanz, indem er das zerkleinerte Organ in der Kälte mit einer 2—4-proz. Lösung von Trichlor-

---

1) Stohmann und Langbein, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 44, 1891, S. 336. Vergl. auch E. Harnack, Weitere Studien über das aschefreie Albumin, Ber. der. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 25, 1892, S. 204.

2) F. Obermayer, Wiener mediz. Jahrbücher, 1888, S. 375.

3) S. Fränkel, Studien über Glykogen, Pflüger's Arch., Bd. 52, 1892, S. 125.

essigsäure verreibt und hierauf das in der sauren Lösung befindliche Glykogen abfiltriert. Dagegen ist die Trichloressigsäure in keiner Konzentration geeignet, als absolutes Fällungsmitel der Proteïnsubstanzen überhaupt zu dienen. Milch mit dem gleichen Volumen einer 10-proz. Trichloressigsäure versetzt, liefert allerdings ein vollkommen proteïnstofffreies Filtrat, dagegen ist dies nie der Fall bei der gleichen Behandlung des frischen Eierweißes. Das Filtrat giebt hiernach eine zweifellose Biuretreaktion, herrührend von einer Proteïnsubstanz, welche sich aus der sauren Lösung durch Ammoniumsulfat aussalzen läßt [1]).

Die Farbenreaktionen der Eiweißstoffe sind nicht ausschließlich für die Eiweißstoffe charakteristisch. Man muß daher bei der Prüfung auf Eiweiß wenigstens mehrere dieser Proben versuchen.

Die MILLON'sche Probe. Bedeutend weniger intensiv als das Tyrosin und erst nach längerem Kochen geben sämtliche Eiweißstoffe mit dem MILLON'schen Reagens hellrote bis dunkelrote Koagula, nachdem zunächst eine Fällung der Eiweißkörper aus ihren Lösungen durch das Quecksilbersalz erfolgt ist. Ungelöste Eiweißkörper dagegen verwandeln sich bei der gleichen Behandlung direkt in braunrote Flocken. Diese Probe wird zweifellos durch die Gegenwart jenes aromatischen Atomkomplexes im Eiweißmolekül bedingt, welcher bei der Zersetzung des Eiweißes Tyrosin liefert [2]).

Die Xanthoproteïnprobe. Mit starker Salpetersäure in der Wärme behandelt, geben sämtliche Eiweißkörper, wie viele andere organische, namentlich auch aromatische Substanzen [3]), gelbe Flocken oder eine gelbe Lösung, infolge der Bildung von Nitroderivaten. Bei manchen Eiweißstoffen tritt diese Erscheinung schon in der Kälte ein. Beim Uebersättigen der salpetersauren Lösung mit Ammoniak wird die Flüssigkeit tief orangegelb. Namentlich letztere Erscheinung macht die Xanthoproteïnreaktion sehr empfindlich.

Die sogenannte Biuretprobe. Setzt man zu einer Eiweißlösung Lauge und dann tropfenweise verdünnte Kupfersulfatlösung (2 Proz.), so bleibt die Flüssigkeit klar, weil die Eiweißstoffe, gleich vielen organischen Substanzen, eine Ausfällung des Kupferhydroxyds durch das Alkali verhindern. Zugleich aber wird die Flüssigkeit schön violett. Bei Gegenwart größerer Eiweißmengen bietet die Ausführung der Reaktion keine Schwierigkeiten, bei geringen Eiweißmengen dagegen hat man zu berücksichtigen, daß zum Eintritt der Violettfärbung die Menge der Kupfersulfatlösung, welche man zur alkalischen Flüssigkeit giebt, in einem ganz bestimmten Verhältnis zur Menge des vorhandenen Eiweißes stehen muß [4]). Es ist um so mehr Kupfer erforderlich, je mehr Eiweiß die Flüssigkeit in Lösung hält. Bei einem Ueberschuß der Kupferlösung jedoch wird die violette Biuretfärbung von der blauen Kupferfarbe übertönt. Die Bezeichnung der Reaktion erklärt sich aus dem Umstande, daß ein Harnstoffderivat, das Biuret, mit Kupferlösung und Natronlauge

1) Diese Substanz ist anscheinend identisch mit dem von mir als „Pseudopepton" beschriebenen Proteïd. Vergl. R. NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 373.

2) W. KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem., 1868, S. 110, und O. NASSE, Sitzungsber. der Naturf. Gesellsch. zu Halle, 1879.

3) E. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 218.

4) R. NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 328.

eine sehr ähnliche Farbenerscheinung erzeugt. Dennoch ist zu bemerken, daß bei dieser Farbenreaktion das Biuret stets eine purpur- bis reinrote Flüssigkeit liefert. Dasselbe gilt für die nächsten Spaltungsprodukte der nativen Eiweißstoffe, für die Albumosen und Peptone, sowie auffallenderweise für das Phytovitellin. Alle übrigen Proteïnsubstanzen dagegen lassen hierbei einen blau-violetten Farbenton erkennen. Ob diese Farbenreaktion der Eiweißkörper, mit Bezug auf das gleiche, beziehungsweise ähnliche Verhalten des Biurets, in der That auf eine harnstoffbildende Gruppe des Eiweißmoleküls bezogen werden darf, oder ob beide Farbenerscheinungen nur zufällig übereinstimmen, ist zweifelhaft. Abgesehen vom Biuret, welches in tierischen Flüssigkeiten nicht vorkommt, ist diese Farbenreaktion nur den Proteïnsubstanzen eigen. Bei zweckmäßigem Verfahren kann man mit ihrer Hilfe Eiweißstoffe noch in einer Verdünnung von 1 : 10000 nachweisen[1]).

Die Schwefelprobe. Erwärmt man Eiweißstoffe mit Laugen und etwas Bleisalz (z. B. Bleiacetat), so entsteht, wie bereits vorher erörtert wurde, zunächst eine Braunfärbung und dann ein schwarzer Niederschlag von ausgeschiedenem Schwefelblei.

Die Reaktion von Adamkiewicz[2]). Giebt man in Eisessig möglichst trockenes Eiweiß, löst durch Erwärmen und fügt das halbe Volumen konzentrierter Schwefelsäure hinzu, so entsteht sogleich oder nach einigem Kochen eine violett-rote Färbung der Flüssigkeit.

Die Kochprobe mit Salzsäure. Kocht man Eiweißstoffe etwa 5 Minuten lang mit möglichst konzentrierter Salzsäure, so nimmt die bald eingetretene Lösung einen violetten Farbenton an, welcher bedeutend schöner wird, wenn man vorher das Eiweiß durch heißen Alkohol und dann mittelst Aether völlig entfettet[3]). Die chromophoren Atomgruppen, welche die Adamkiewicz'sche Reaktion, sowie die Kochprobe mittelst Salzsäure zustande kommen lassen, sind unbekannt. Nur scheint festzustehen, daß in beiden Reaktionen durch die Einwirkung der starken Säuren auf Eiweiß Furfurol gebildet wird, welches mit anderen nicht näher bestimmten Spaltungsprodukten des Eiweißmoleküls die Färbungen erzeugt[4]). Im allgemeinen hat sich ergeben, daß bei allen denjenigen Proteïnsubstanzen beide Reaktionen eintreten, welche auch die Millon'sche Farbenerscheinung zustande kommen lassen und demnach den tyrosinbildenden Atomkomplex enthalten. Trotzdem giebt das Tyrosin an sich weder die Adamkiewicz'sche, noch die Salzsäureprobe. Dagegen ist es bemerkenswert, daß ein Derivat des Skatols (vergl. S. 26), nämlich die Skatolcarbonsäure, die Reaktion von Adamkiewicz sehr schön giebt[5]).

---

1) R. Neumeister, l. c. S. 326.

2) Adamkiewicz, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 8, S. 161, und Pflüger's Arch., Bd. 9, 1874, S. 157.

3) Leo Liebermann, Chem. Centralbl., 1887, S. 600, und Centralbl. f. d. medic. Wissensch., 1887, Nr. 18.

4) Vergl. L. v. Udránszky, Ueber Furfurolreaktionen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 395.

5) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 221.

Einteilung der Eiweißstoffe und specielle Eigenschaften der verschiedenen Eiweißgruppen.

Native oder genuine Eiweißkörper. Die Glieder der einzelnen Gruppen werden namentlich durch die Verschiedenheit ihrer Koagulationstemperaturen, ihrer specifischen Drehungsexponenten, sowie auch durch das Verhalten gegen gewisse Reagentien von einander unterschieden.	Albumine: Serumalbumin, Eieralbumin, Lactalbumin [1]), Muskelalbumin, Pflanzenalbumin (selten) [2]). Globuline: Fibrinogen (Metaglobulin), Serumglobulin (Paraglobulin), pflanzliche Globuline [3]). Vitelline: Tierisches Vitellin, Phytovitellin.
Durch fermentative Spaltung eines nativen Eiweißstoffes (des Metaglobulins) entstehend.	Fibrin.
Künstlich veränderte Eiweißkörper.	Denaturierte Eiweißstoffe: Albuminat, Syntonin, HARNACK's aschefreies Albumin. Koaguliertes Eiweiß.

Albumine. Sie sind auch in völlig salzfreiem Wasser löslich. Man kann die neutralen Lösungen der Albumine mit Kochsalz oder Magnesiumsulfat sättigen, ohne daß hierdurch eine Trübung entstände. Dagegen sind sie, wie alle Proteïnsubstanzen, vollkommen aussalzbar durch Ammoniumsulfat.

Globuline. Sie sind in reinem Wasser ganz unlöslich, lösen sich aber in Wasser bei Gegenwart von Neutralsalzen, besonders leicht in Alkalikarbonatlösungen. Giebt man zu einer so erhaltenen Eiweißlösung einen großen Ueberschuß von Wasser, oder entfernt daraus die Salze durch Dialyse, so fallen die Globuline aus, und zwar in letzterem Falle vollkommen. Sie können dann durch Filtration von etwa gleichzeitig vorhandenen Albuminen getrennt werden. Die Globuline werden durch Kochsalz unvollkommen, durch Magnesiumsulfat bei 30° C dagegen ebenso vollkommen, wie durch Ammoniumsulfat, aus neutralen Flüssigkeiten ausgesalzen. Viele Globuline werden durch Einleiten von Kohlensäure in ihre neutralen Lösungen, oder durch äußerst schwaches Ansäuren mittelst Essigsäure oder anderer organischer Säuren teilweise gefällt, um sich im Ueberschuß dieser Säuren schon in der Kälte mehr oder weniger vollständig zu lösen.

Vitelline. Sie verhalten sich ganz wie die Globuline, nur lassen sie sich durch Kochsalz nicht aussalzen. Sie besitzen zum Teil, wie

---

1) JOHN SEBELIEN, Beitrag zur Kenntnis der Eiweißkörper der Kuhmilch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 445.

2) MARTIN, Journ. of Physiol., Bd. 6, S. 336, und GREEN, Proc. Roy. Soc., Bd. 40, S. 28. CHITTENDEN und OSBORNE, Untersuchung über die Proteïnsubstanzen der Maiskörner, Ref. im Centralbl. f. Physiol., 1892, S. 303.

3) MARTIN, Proc. Physiol. Soc., 1887, p. 8, siehe auch Proc. Roy. Soc. London, Bd. 42, S. 331. CHITTENDEN und OSBORNE a. a. O.

bereits erwähnt, die Eigenschaft, aus ihren Lösungen in Neutralsalzen zu krystallisieren. Auch in der Natur kommen Vitellinkrystalle vor, welche in den Pflanzensamen als Aleurone, in den Eiern der Fische und Amphibien als Dotterplättchen bezeichnet werden. Im Dotter der Vogeleier befindet sich ein Vitellin in loser Verbindung mit Lecithinen und Nucleïnen. Letztere beiden Körper sind phosphorhaltig, keineswegs aber die Vitelline, wie man bisweilen angegeben findet.

Das Fibrin ist im Gegensatz zu den nativen Eiweißstoffen, in neutralen, salzhaltigen Flüssigkeiten unlöslich. Durch Laugen oder Säuren wird es in der Wärme unter Denaturierung gelöst. Das Fibrin steht also in seinen chemischen Eigenschaften dem koagulierten Eiweiß sehr nahe.

Die den eigentlichen Eiweißkörpern nächst verwandten Stoffe (die übrigen Proteïnsubstanzen) lassen sich einteilen in Proteïde, das heißt Verbindungen der Eiweißkörper mit anderen, meist hoch zusammengesetzten Stoffen, und in Albuminoïde, in eiweißähnliche Substanzen.

Proteïde:
- Nukleoalbumine (Verbindungen der Eiweißstoffe mit Nukleïnen): Kaseïn.
- Glykoproteïde (Verbindungen der Eiweißstoffe mit Substanzen der Kohlehydratgruppe): Mucine, Mucoïde, Hyalogene.
- Hämoglobine (Verbindungen der Eiweißstoffe mit eisenhaltigen Farbstoffen): Hämoglobin, Oxyhämoglobin, Methämoglobin, Kohlenoxydhämoglobin.
- Nukleïne (Verbindungen von Eiweiß mit Phosphorsäure oder einer Nukleïnsäure).

Die Proteïde teilen mit den eigentlichen Eiweißkörpern die Unlöslichkeit in Alkohol, durch den sie gefällt werden. Auch erleiden sie mit sehr wenigen Ausnahmen (Pseudomucin), bei genügend langer Einwirkung des Alkohols, eine Koagulation.

Nukleoalbumine. Die Nukleoalbumine finden sich im Verein mit den besprochenen echten Eiweißstoffen im Protoplasma, aber auch in den Kernen aller tierischen und pflanzlichen Zellen. Das am besten von allen Nukleoalbuminen untersuchte Kaseïn ist ein Hauptbestandteil der Milch. Da die Nukleïne phosphorhaltige Substanzen sind, hinterlassen auch die Nukleoalbumine beim Verbrennen mittels Kali und Salpeter neben Schwefelsäure reichlich Phosphorsäure. Im übrigen aber weicht die quantitative Zusammensetzung mancher Nukleoalbumine, speziell die des Kaseïns, nicht erheblich ab von derjenigen der einfachen Eiweißstoffe, was aus der Thatsache begreiflich wird, daß die im Kaseïn enthaltene Nukleïnsubstanz nur einen geringen Prozentsatz des Gesamtmoleküls ausmacht. Die Nukleoalbumine besitzen bedeutend ausgeprägter, als die einfachen Eiweißstoffe, den Charakter von Säuren [1]). In reinem, salzhaltigem oder angesäuertem Wasser sind sie unlöslich, dagegen werden sie in Wasser löslich unter Bildung salzartiger Produkte beim Zusatz von nur sehr wenig verdünnter Kalilauge oder Kalkwasser. Dasselbe geschieht unter Entwickelung von Kohlensäure, wenn man das Kaseïn mit Kalk- oder Natriumkarbonat in Wasser verreibt. Eine so

1) Hammarsten, Zur Kenntnis des Kaseïns und der Wirkung des Labferments, Upsala 1877, S. 20.

erhaltene Kaseïnlösung ist ganz anderer Art, wie die der Albuminate, welche ebenfalls durch Laugen oder Soda in stark alkalisch reagierende Lösungen zu bringen sind, die früher bisweilen mit Kaseïnlösungen verglichen wurden. Denn die kaseïnhaltigen Flüssigkeiten reagieren völlig neutral oder selbst schwach sauer, wenn man etwas weniger Alkali hinzugefügt hat, da das Kaseïn den Charakter einer zweibasischen Säure besitzt [1]). Die Nukleoalbuminverbindungen mit den Alkalien oder den alkalischen Erden sind auch bei der Abwesenheit aller Salze in Wasser löslich und scheiden sich also beim Dialysieren nicht aus. Beim Sieden gerinnt eine solche neutrale oder ganz schwach saure Lösung nicht. Entzieht man aber den Nukleoalbuminen durch Zusatz einer genügenden Säuremenge völlig die Base, mit deren Hilfe sie sich als neutrale oder saure Salze in Lösung befinden, so fallen sie aus der Lösung aus. Suspendiert man die freien Nukleoalbumine in reinem oder angesäuertem Wasser, so tritt beim Kochen Koagulation ein, und eine Lösung dieser Koagula ist nunmehr lediglich unter Denaturierung mittels siedender Säuren oder Laugen möglich. Wie die echten Eiweißstoffe sind die Nukleoalbumine in starker Essigsäure auflöslich. Auch von Salzsäure im Ueberschuß werden sie schon in der Kälte gelöst, wobei je nach der Stärke des Lösungsmittels sogleich oder nach einiger Zeit, namentlich aber beim Erwärmen Denaturierung eintritt. Bei dieser Denaturierung, welche auch durch den Magensaft erfolgt, werden die Nukleoalbumine gespalten in Acidalbumin, beziehungsweise Albuminat und in Nukleïn. Im übrigen geben die Nukleoalbumine sämtliche Fällungs- und Farbenreaktionen der einfachen Eiweißstoffe. Gegen die Sättigung ihrer Lösung mit Magnesiumsulfat und mit Kochsalz verhalten sie sich wie die Globuline.

Um das Verhalten des Kaseïns kennen zu lernen, bedient man sich am besten einer neutralen Lösung von Kaseïn-natron, welche eine opalisierende, aber völlig durchsichtige Flüssigkeit darstellt. Zur Gewinnung derselben wird Milch mit dem vierfachen Volumen Wasser verdünnt und mittels Essigsäure gefällt. Das ausgeschiedene Kaseïn wird auf einem Leinenfilter gesammelt, mit Wasser ausgewaschen und in einer Reibschale unter tropfenweisem Zusatz von sehr verdünnter Natronlauge mit wenig Wasser verrieben, wobei die Reaktion nie alkalisch werden darf, um eine Denaturierung des Kaseïns zu vermeiden. Erhält man beim Filtrieren der neutralen Flüssigkeit durch Papier kein völlig durchsichtiges Filtrat, so ist das Präparat nicht kalkfrei und daher die Fällung mittels Essigsäure, Auswaschen und Auflösung in Natronlauge noch ein zweites Mal zu wiederholen [2]). Die wässrige Lösung des neutralen Kaseïn-natrons hält sich gut in einer verschlossenen Flasche, falls man ein wenig Chloroform hinzufügt.

M u c i n e. Die Mucine sind nur im Tierkörper gefunden worden. Sie werden in größerer Menge abgesondert von den Speicheldrüsen [3]),

1) Friedrich Söldner, Die Salze der Milch und ihre Beziehungen zu dem Verhalten des Kaseïns, in Nobbe: Die landwirtschaftl. Versuchsstationen, Bd. 35, S. 351. (Inaug.-Dissert., Erlangen 1888.)

2) Ueber die Reindarstellung des Kaseïns vergl. die Vorschrift von Hammarsten, l. c. S. 7. Siehe auch Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 252.

3) Ueber das Mucin der Submaxillardrüse siehe Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 371, und Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1887, S. 163.

namentlich auf Reizung des N. sympathicus, von den kleinen Drüsen der Schleimhäute und ferner von der Haut der Schnecken (Schneckenmucin)[1]). Endlich bilden sie auch einen Bestandteil der Sehnen[2]), des Nabelstranges[3]), sowie die Hüllen der Froscheier[4]). Bei den niederen Tieren finden sich nicht die Mucine selbst, sondern die sogenannten Mucinogene, welche sehr leicht durch die Einwirkung verdünnter Alkalien oder selbst von destilliertem Wasser in Mucine und in eine eiweißartige Substanz zerfallen.

Die Mucine besitzen, wie die Nukleoalbumine, sauren Charakter und sind in reinem Wasser unlöslich, lösen sich aber darin zu neutralen Flüssigkeiten bei Gegenwart von sehr wenig Alkali (z. B. Kalkwasser). Diese Lösungen besitzen eine schleimige, fadenziehende Beschaffenheit und gerinnen beim Sieden nicht. Durch sehr wenig Mineralsäure oder durch Essigsäure werden die Mucinlösungen bei Gegenwart von Salzen unvollkommen oder überhaupt nicht, bei Abwesenheit von Salzen dagegen vollkommen gefällt, und diese Fällung ist im Ueberschuß der Essigsäure unlöslich, was zur Isolierung des Mucins von den Eiweißstoffen benutzt werden kann. Von den Fällungsmitteln der Eiweißstoffe sind gegen Mucinlösungen unwirksam: überschüssige Salpetersäure, sowie Essigsäure und Ferrocyankalium, falls die Essigsäure in salzarmen Lösungen nicht an und für sich schon eine Fällung bewirkt. Dagegen entstehen Mucinniederschläge durch alle übrigen Fällungsreagentien, also durch Kupfersulfat, Gerbsäure etc. Endlich zeigen die Mucine auch sämtliche Farbenreaktionen der Eiweißstoffe.

Durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren, Laugen oder durch kurze Einwirkung gespannter Wasserdämpfe werden die Mucine zersetzt. Es entstehen auf der einen Seite Syntonin oder auch Peptone, auf der anderen Seite Stoffe, welche den Charakter der Kohlehydrate zeigen. Diese der Stärkegruppe zugehörigen Verbindungen werden durch gespannte Wasserdämpfe zunächst unzersetzt abgespalten. Und zwar bildet sich hierbei aus dem Mucin der Speicheldrüsen sogenanntes tierisches Gummi, welches durch die Einwirkung siedender Mineralsäuren in einen Zucker zu zerfallen scheint. Auf dieselbe Weise geht aus dem Schneckenmucin ein kolloïdes Kohlehydrat hervor, welches als Achrooglykogen bezeichnet worden ist. Letzteres soll nicht nur bei der Einwirkung siedender Säuren, sondern auch von Ptyalin oder Diastase Traubenzucker liefern.

Da die Kohlehydrate stickstofffreie Substanzen sind, muß sich dies in der Zusammensetzung der Mucine geltend machen. In der That enthalten die Mucine nach den sorgfältigsten Analysen etwa nur 11,7—12,3 Proz. Stickstoff. Auch der Kohlenstoff ist geringer als derjenige der meisten einfachen Eiweißstoffe, er beträgt etwa 48,3—48,8 Proz. Dagegen sind die Mucine viel reicher an Sauerstoff, sie enthalten davon 31,3—33,6 Proz. Der Schwefelgehalt beträgt etwa 0,8 Proz.

---

1) Ueber das Mucin der Weinbergschnecke: Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 74, und Bd. 8, 1884, S. 116.

2) Ueber das Mucin aus der Sehne des Rindes: Loebisch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 40.

3) Ueber das Mucin des Nabelstranges: Jernström, Maly's Jahresberichte, Bd. 10, 1880, S. 34.

4) Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 40.

Von diesen echten Mucinen weichen in Bezug auf Fällbarkeit und Lösungsverhältnisse ganz bedeutend ab die Mucoïde oder Mucinoïde[1]), wenn sie auch bei der Zersetzung mittels verdünnter siedender Mineralsäuren, ganz wie die Mucine, neben Eiweiß eine reduzierende Substanz liefern. Bei den höheren Tieren scheinen dieselben nur als pathologische Produkte aufzutreten.

Besonders bekannt ist von den Mucoïden das Pseudomucin (Metalbumin), welches man regelmäßig in Ovariencysten findet[2]). Diese Substanz ist in Wasser unter allen Umständen leicht löslich und wird im Gegensatz zu den eigentlichen Mucinen durch Essigsäure nicht gefällt. Die durch Alkohol bewirkte Fällung wird selbst nach langem Stehen unter absolutem Alkohol nicht koaguliert, sondern ist hiernach leicht und vollkommen in Wasser löslich. Bei der Einwirkung gespannter Wasserdämpfe erhielt LANDWEHR[3]) aus dem Metalbumin tierisches Gummi.

Den Mucoïden schließen sich eine Reihe ihrer Natur nach wenig aufgeklärter Stoffe an, welche namentlich bei niederen Tieren als Stütz- und Gerüstsubstanzen sehr verbreitet sind und die KRUKENBERG als Hyalogene zusammengefaßt hat.

Diese in Wasser meist unlöslichen Substanzen zerfallen bei der Einwirkung von verdünnter Kalilauge oder gesättigtem Barytwasser schon in der Kälte einerseits in sogenannte Hyaline, andererseits in eiweißartige, schwefelhaltige, nicht näher untersuchte Körper, welche entweder in der Kalilauge unlöslich sind, oder aber bei der Neutralisation der Flüssigkeit mittels einer Säure ausfallen.

Hyalogene sind enthalten in den Hüllen der Echinococcusblasen[4]), in der Schlangenhaut[5]) und den Spirographishüllen (Spirographin)[6]), in den Wohnröhren von Onuphis tubicola (Onuphin)[7]), in den eßbaren chinesischen Schwalbennestern (Neossin)[8]), in den Gallertschwämmen, namentlich in der Chondrosia reniformis (Chondrosin)[9]), sowie auch in dem Glaskörper der Rinds- und Schweinsaugen[10]).

Wie die Mucine und Mucoïde zeigen auch die Hyalogene die allgemeinen Farbenreaktionen der Eiweißstoffe, welche offenbar an dem

---

1) HAMMARSTEN, Ueber das Vorkommen von Mucoïdsubstanzen in Ascitesflüssigkeiten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 202.

2) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 194, woselbst sich die ältere Litteratur angegeben findet. Vergl. auch LANDWEHR, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 114.

3) LANDWEHR, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 119 u. 124.

4) A. LÜCKE, Arch. f. pathol. Anat., Bd. 19, 1860, S. 189. KRUKENBERG, Vergleichende physiol. Studien, I. Reihe, V. Abt., 1881, S. 28, und II. Reihe, I. Abt., 1881, S. 57.

5) KRUKENBERG, Ueber die Hyaline, Würzburg 1883, S. 18.

6) KRUKENBERG, Ueber die Hyaline, Würzburg 1883, S. 3, und Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 269.

7) O. SCHMIEDEBERG, Ueber die chemische Zusammensetzung der Wohnröhren von Onuphis tubicola, Mitt. a. d. Zool. Station zu Neapel, Bd. 3, 1882, S. 373.

8) KRUKENBERG, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 264.

9) KRUKENBERG, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 266.

10) KRUKENBERG, ebend., S. 267.

albuminoïden Paarling der Hyaline haften. Denn die Hyaline geben nach ihrer Isolierung von dem albuminoïden Stoff keine Eiweißreaktionen, sie sind ihrem chemischen Verhalten nach stickstoffhaltige, kolloïde Kohlehydrate. Bei der Zersetzung durch verdünnte, siedende Mineralsäuren entstehen dann weiter aus den Hyalinen in Alkohol lösliche und diffusible, zuckerähnliche Produkte, welche alkalische Kupferlösung reduzieren und zum Teil wenigstens Stickstoff enthalten, also höchst wahrscheinlich mit der Amidoglykose oder dem Glykosamin ($C_6H_{11}O_5.NH_2$) in Beziehung stehen. Nach KRUKENBERG läßt zum Beispiel das Hyalogen Spirographin durch die Einwirkung kalter Lauge neben einem eiweißartigen Körper, dem Spirographeïn, das Hyalin Spirographidin entstehen, welches erst nach seiner Zersetzung durch siedende Mineralsäuren reduzierende Substanzen liefert.

Weiter sind auch nicht mit Eiweiß gepaarte Hyaline, oder wenigstens denselben sehr nahe stehende Stoffe, im Stützgewebe aufgefunden worden. Diese unterscheiden sich von jenen Hyalinen, welche sich aus den Hyalogenen abspalten lassen, nicht wesentlich.

In der Grundsubstanz des Knorpels der höheren Tiere findet sich nämlich neben der leimgebenden Substanz und neben Eiweißkörpern eine eigentümliche stickstoff- und schwefelhaltige Säure, welche früher als Chondroïtsäure beschrieben wurde [1]). Wird dieselbe aus ihrer unlöslichen Leimverbindung befreit, so ist sie selbst in Wasser löslich. SCHMIEDEBERG hat gezeigt, daß die sogenannte Chondroïtsäure eine gepaarte Aetherschwefelsäure ist. Er nennt sie Chondroïtinschwefelsäure, indem er den Paarling der Schwefelsäure als Chondroïtin bezeichnet [2]).

Dieses Chondroïtin ist ein amorpher, in Wasser löslicher, stickstoffhaltiger, kolloïder Kohlehydratabkömmling und somit zu den Hyalinen zu zählen. Bei der Spaltung durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren liefert das Chondroïtin, neben Essigsäure, ein weniger hoch, als es selbst, zusammengesetztes stickstoffhaltiges Kohlehydrat, welches im Gegensatz zum Chondroïtin bereits alkalische Kupferoxydlösung reduziert. Diesen Körper bezeichnet SCHMIEDEBERG als Chondrosin. Beim Kochen mit Barythydrat zerfällt dieses dann weiter in Glykoronsäure und in Glykosamin. Wahrscheinlich findet die Zersetzung der genannten Körper im Sinne folgender Gleichungen statt:

$$\underset{\text{Chondroïtin}}{C_{18}H_{27}NO_{14}} + 3H_2O = \underset{\text{Chondrosin}}{C_{12}H_{21}NO_{11}} + 3CH_3COOH$$

$$\underset{\text{Chondrosin}}{C_{12}H_{21}NO_{11}} + H_2O = \underset{\text{Glykoronsäure}}{COOH.(CH.OH)_4.C\genfrac{}{}{0pt}{}{H}{O}} + \underset{\text{Glykosamin.}}{C_6H_{11}O_5.NH_2}$$

Eine zweite im freien Zustande vorkommende hyalinartige Substanz

---

1) KRUKENBERG, Chondrin und Chondroïtsäure, Sitzungsber. der Würzburger physik.-med. Gesellschaft, 1883, und Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 307, wo sich die umfangreiche ältere Litteratur angegeben findet. Vergl. auch TH. MÖRNER, Skandinav. Arch. f. Physiol., Bd. 1, 1889, S. 210.

2) O. SCHMIEDEBERG, Ueber die chem. Zusammensetzung des Knorpels, Arch. f. experim. Pathol. und Pharm., Bd. 28, 1891, S. 355.

ist das Chitin, welches bei den Arthropoden sehr verbreitet ist [1]). Es bildet bei diesen Tieren sowohl das Außenskelett, z. B. die Krebspanzer, als auch die inneren Stützlamellen und die Scheiden der Nervenfasern. Ferner findet man Chitin bei den Cephalopoden (Sepia, Loligo) [2]) und bei den Brachiopoden. Bei Lingula anatina bildet es den Hauptbestandteil der entkalkten Schale [3]).

Das Chitin zeichnet sich von allen übrigen Hyalinen durch seine Unlöslichkeit aus. Nur durch konzentrierte kalte Salzsäure ist es ziemlich leicht in Lösung zu bringen, und zwar als chlorwasserstoffsaure Verbindung, die sich beim Stehen der Lösung langsam, schnell beim Erwärmen zersetzt, indem das Chitin in Glykosamin und Essigsäure zerfällt [4]):

$$\underset{\text{Chitin}}{C_{18}H_{30}N_2O_{12}} + 4H_2O = 2(\underset{\text{Glykosamin}}{C_6H_{11}O_5 . NH_2}) + 3CH_3COOH$$

Bevor aus dem Chitin diffusibles Glykosamin entsteht, bildet sich eine dem Glykosamin wahrscheinlich polymere, nicht diffusible Verbindung. Sowohl durch seine Zusammensetzung und Reaktionen, als auch namentlich durch seine Zersetzungsprodukte ist das Chitin als stickstoffhaltiges, kolloïdes Kohlehydrat charakterisiert. Durch das Auftreten des Glykosamins unter den Zersetzungsprodukten des Chitins ist die Brücke hergestellt, welche von dem Chitin der niederen Tiere zum Knorpel der höher organisierten Geschöpfe hinüberleitet [5]).

Als besondere Klasse von Nahrungsstoffen werden bisweilen die Nukleïne aufgeführt. Chemisch betrachtet, gehören sie zu den

---

1) Krukenberg, Zoolog. Anzeiger, Nr. 199, 1885. Bei vielen Arthropoden und manchen Cephalopoden beteiligt sich am Aufbau des Skeletts nach den Untersuchungen von Ambronn auch ein echtes Kohlehydrat. Diese Substanz giebt alle Reaktionen der Cellulose. A. Ambronn, Mitteilungen aus d. Zoolog. Station zu Neapel, Bd. 9, 1890, S. 475. Ein derartiger Stoff, welcher als Tunicin oder tierische Cellulose beschrieben wird, bildet auch, wie lange bekannt ist, die Grundsubstanz der Tunicatenmäntel. Man erhält das Tunicin als papierähnliche Masse in der ursprünglichen Form der Ascidienmäntel, wenn man letztere successive in mit Wasser verdünnter Salzsäure, starker Kalilauge und endlich nochmals mit Wasser auskocht. Vergl. besonders Schäfer und Hilger, Annal. Chem. Pharm., Bd. 60, S. 312, sowie Franchimont, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 12, 1879, S. 1938.

2) Krukenberg, Ueber das Konchiolin und über das Vorkommen des Chitins bei Cephalopoden, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 18, 1885, S. 989.

3) Krukenberg, Zoolog. Anzeiger, Nr. 199, 1885.

4) Krukenberg, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 483. Vergl. auch die älteren Arbeiten von G. Ledderhose, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 214, und E. Sundwik, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 384. Ueber das chemische Verhalten des Glykosamins siehe auch F. Tiemann, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 17, 1884, S. 241, und Bd. 19, 1886, S. 49, sowie E. Fischer, ebendas., S. 1920.

5) Vergl. O. Schmiedeberg, Ueber die chem. Zusammensetzung des Knorpels, l. c. (Sep.-Abdr.) S. 42.

Proteïden, wenn schon der Paarling des Eiweißstoffes bei ihnen einfache Phosphorsäure sein kann [1]).

Die Nukleïne sind entweder als solche, oder mit Eiweißstoffen zu höheren Proteïden, den Nukleoalbuminen, verbunden im Tier- und Pflanzenkörper sehr verbreitet.

Sie enthalten außer Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel auch Phosphor in bedeutender Menge. Einige Nukleïne sind ferner eisenhaltig, und nur in diesen eisenhaltigen Nukleïnen scheint uns das Eisen in der Nahrung geboten zu werden [2]). Die quantitative Zusammensetzung der Nukleïne ist von derjenigen der einfachen Eiweißstoffe erheblich abweichend gefunden worden. So ergaben die Analysen von zweifellos eiweißfreien Präparaten folgende Werte:

	Nukleïn aus Eidotter (Hämatogen):	Nukleïn aus Hefe:
C	42,11	40,81
H	6,08	5,38
N	14,73	15,98
O	31,05	31,26
S	0,55	0,38
P	5,19	6,19
Fe	0,29	—

Die Nukleine können als Eiweißkörper betrachtet werden, welche Phosphorsäure in eigentümlicher inniger Bindung enthalten. Die Affinitäten der Phosphorsäure brauchen aber nicht lediglich an Eiweiß gebunden zu sein. Vielmehr findet man gleichzeitig in gewissen Nukleïnen die Phosphorsäure mit einer Reihe von Basen verkettet. Da letztere in ihren quantitativen Verhältnissen zu wechseln scheinen, entstehen eine Reihe von substituierten Phosphorsäuren, welche den Charakter von Aetherphosphorsäuren besitzen und die man, einem Vorschlage von Altmann folgend, als „Nukleïnsäuren" bezeichnen kann [3]). Die in den Nukleïnsäuren enthaltenen Basen sind das Adenin, Hypoxanthin (Sarkin), Guanin und Xanthin. Sie werden in ihrer Gesamtheit „Xanthinbasen" oder neuerdings von Kossel „Nukleïnbasen" benannt [4]).

Alle nativen Nukleïne besitzen stark sauren Charakter, sind unlöslich in Wasser und in Alkohol, löslich dagegen in Laugen, etwas weniger leicht in verdünnten Lösungen von Alkalikarbonaten und in starker Salzsäure. Durch die Koagulation, welche, wie bei den einfachen Eiweißstoffen, auch durch Alkoholwirkung erfolgen kann, büßen sie ihre Löslichkeit in Soda ein [5]). In verdünnten Säuren jeder Art und in künstlichem Magensaft sind sie völlig unlöslich. Letztere Eigenschaft gestattet es, sie von den Eiweißstoffen mit Leichtigkeit zu trennen. Sämtliche Farbenreaktionen der Eiweißstoffe geben die Nukleïne in ausgesprochener Weise. Die Nukleïne lassen sich in zwei Gruppen teilen:

---

1) Vergl. Kossel, Untersuchungen über die Nukleïne und ihre Spaltungsprodukte, Strassburg 1881 (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 4, 5). Ferner Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 422; Bd. 7, 1882, S. 7; Bd. 10, 1886, S. 248.

2) G. Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1884, S. 49.

3) R. Altmann, Ueber Nukleïnsäuren, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1889, S. 524.

4) Kossel, Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin, 6. Febr. 1890, S. 4.

5) Bunge, a. a. O. Anmerk. S. 59.

Die erste Gruppe liefert bei der Spaltung durch Hydratation mittels siedender Säuren oder Laugen, neben denaturiertem Eiweiß oder Pepton, lediglich Phosphorsäure (Paranukleïne Kossel's). Ein solches Nukleïn enthält das Kaseïn [1]). Aus diesem Nukleoalbumin wird durch künstlichen Magensaft das Nukleïn abgespalten und kann durch wiederholtes Auflösen in verdünntem Alkali mit nachfolgendem Fällen durch schwache Salzsäure rein gewonnen werden. Ferner findet sich ein hierher gehöriges Nukleïn in eigentümlicher lockerer Verbindung mit Vitellin im Dotter der Vogeleier [2]). Um dieses Nukleïn zu isolieren, wird das Eigelb mit Alkohol und Aether vollkommen ausgeschüttelt, wobei die Fette, Lecithine und Farbstoffe in Lösung gehen. Der durch Centrifugieren leicht zu isolierende, entfärbte Rückstand besteht aus Eiweißkörpern und ferner aus jener lockeren Verbindung des Vitellins mit dem Nukleïn [3]). Nur letzteres bleibt bei der folgenden Behandlung mit künstlichem Magensaft zurück, während das Vitellin gleich den übrigen Eiweißstoffen verdaut wird. Dieses Nukleïn des Eidotters ist eisenhaltig und von Bunge als Hämatogen bezeichnet worden, weil aus ihm das Hämoglobin des jungen Vogels sich bildet [4]).

Die zweite Gruppe der Nukleïne liefert bei der Spaltung, welche schon durch längere Einwirkung von verdünnten Säuren oder Alkalien in der Kälte, oder auch nur durch längeres Kochen mit reinem Wasser eintritt, neben Eiweiß, die Zersetzungsprodukte der in ihnen enthaltenen Nukleïnsäure, also Phosphorsäure und Nukleïnbasen. Derartige Nukleïne (Kernnukleïne) [5]) sind aus den isolierten Zellen des Eiters [6]) und der Hefe [7]) gewonnen worden, indem auch hier die Eiweißstoffe der Zellen durch künstlichen Magensaft verdaut und so entfernt wurden.

Die Nukleïnsäuren kommen vielleicht auch als solche, ohne also mit Eiweiß zu Nukleïnen vereint zu sein, in gewissen Zellen vor.

---

1) Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1882, S. 264—273. Die älteren Arbeiten von Lubavin s. Hoppe-Seylers med.-chem. Unters., Hft. 4, 1871, S. 463, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 10, 1877, S. 2237, und Bd. 12, 1879, S. 1021.

2) Miescher, Hoppe-Seyler's med.-chem. Unters., S. 502. Worm-Müller, Pflüger's Arch., Bd. 8, 1874. Lubavin, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 10, 1877, S. 2238. Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1884, S. 49.

3) Diese eigentümliche Verbindung kann nicht zur Klasse der Nukleoalbumine gezählt werden, weil sie weder ausgeprägt sauren Charakter besitzt, noch in ihren Lösungsverhältnissen mit den Nukleoalbuminen übereinstimmt. Besonders bemerkenswert ist ihre Löslichkeit in verdünnten Mineralsäuren (1—2,5 : 1000), in welchem Punkte sie sowohl von den Nukleoalbuminen, als auch vom Vitellin abweicht. In reinem Wasser ist diese Nukleïn-Vitellinverbindung unlöslich, dagegen löst sie sich in Flüssigkeiten, welche etwas Neutralsalz enthalten, um darin, abweichend von den Nukleoalbuminen, beim Erhitzen zu koagulieren.

4) a. a. O. S. 56.

5) Kossel, Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin, Jahrg. 1884/85, S. 27.

6) Miescher, Hoppe-Seyler's med.-chem. Unters., Hft. 4, 1871, S. 460.

7) Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 284, wo sich die ältere Litteratur angegeben findet, und Bd. 4, 1880, S. 290. Loew, Pflüger's Arch., Bd. 22, 1880, S. 62.

Eine derartige Säure läßt sich z. B. aus Lachssperma leicht isolieren. Sie ist nicht krystallinisch erhalten worden und besitzt nach MIESCHER folgende prozentische Zusammensetzung: C 36,11, H 5,15, N 13,09, O 36,06 und P 9,59 [1]). Diese Nukleïnsäure zerfällt sehr leicht schon beim Kochen mit Wasser in ihre Komponenten. Bei der Fäulnis liefert sie nur Hypoxanthin und Xanthin neben Phosphorsäure, weil unter diesen Umständen das Adenin in Hypoxanthin und das Guanin in Xanthin übergeht [2]).

Die Nukleïnbasen kommen nicht nur als Bestandteile der Nukleïne und der Nukleïnsäuren, sondern auch im freien Zustande, sowohl in tierischen, als auch in pflanzlichen Geweben vor. Sie sind gut krystallisierende Substanzen und teilen sich in zwei Gruppen. Die erste Gruppe bildet das Adenin und das Hypoxanthin, während die zweite Gruppe das Guanin und das Xanthin umfaßt. Die letzteren beiden Basen sind zweifellos der Harnsäure sehr nahe verwandt, dagegen ist es erst in der neuesten Zeit gelungen, entferntere Beziehungen zur Harnsäuregruppe auch für das Adenin und Hypoxanthin nachzuweisen.

Die einfachste empirische Zusammensetzung von allen Nukleïnbasen besitzt das Adenin: $C_5H_5N_5$ [3]). Es ist der Blausäure polymer und liefert beim Schmelzen mit Kalihydrat Cyankalium. Durch salpetrige Säure wird das Adenin oxydiert und ihm gleichzeitig Wasserstoff und Stickstoff entzogen. Hierdurch geht es in Hypoxanthin über:

$$\underset{\text{Adenin}}{C_5H_5N_5} + NOOH = \underset{\text{Hypoxanthin}}{C_5H_4N_4O} + N_2 + H_2O.$$

Da durch die Einwirkung salpetriger Säure regelmäßig die Imidogruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt wird, beweist diese Reaktion, daß Adenin als Imidohypoxanthin ($C_5H_4N_4.NH$) zu betrachten ist. Behandelt man Adenin mit Brom, so erhält man nach dem Erhitzen des entstandenen Produktes auf 130° Adeninbromid: $C_5H_4BrN_5$. Oxydiert man dieses substituierte Adenin mittels Salzsäure und chlorsaurem Kali, so zerfällt es in eine noch nicht bestimmte Säure, Harnstoff, Oxalsäure und in Alloxan, woraus sich Beziehungen des Adenins zur Harnsäure zweifellos ergeben [4]).

Das Guanin [5]) läßt sich durch salpetrige Säure in Xanthin überführen:

$$\underset{\text{Guanin}}{C_5H_5N_5O} + NOOH = \underset{\text{Xanthin}}{C_5H_4N_4O_2} + N_2 + H_2O.$$

Auch hier wird also eine Imidogruppe des Guanins durch ein Sauerstoffatom ersetzt und das Guanin ist demnach Imidoxanthin

---

1) MIESCHER, Verhandl. d. nat. Gesellsch. zu Basel, Bd. 6, 1874, S. 138, und Hoppe-Seyler's med.-chem. Unters., Hft. 4.

2) S. SCHINDLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1889, S. 440—442.

3) KOSSEL, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 18, 1885, S. 79, und Bd. 20, 1887, S. 3356; Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 250; Bd. 12, 1888, S. 241. KOSSEL und G. THOISS, ebendas., Bd. 13, 1889, S. 395. S. SCHINDLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 432. G. BRUHNS, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 533, G. BRUHNS und KOSSEL, ebendas., Bd. 16, S. 1. M. KRÜGER, ebendas., Bd. 16, 1892, S. 160 und S. 329.

4) M. KRÜGER, a. a. O. S. 337.

5) KOSSEL, Ueber Guanin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 404. Hier findet sich die ältere Litteratur über das Vorkommen dieser Base im Organismus. Vergl. auch A. BAGINSKY, ebendas., S. 395.

($C_5H_4N_4O.NH$). Oxydiert man das Guanin energischer mittels Salzsäure und Kaliumchlorat, so zerfällt es in Guanidin (Imidoharnstoff) und in Parabansäure (Oxalylharnstoff), woraus die nahe Verwandtschaft des Guanins zur Harnsäure hervorgeht:

$$\underset{\text{Guanin}}{C_5H_5N_5O} + O_2 + H_2O = \underset{\text{Guanidin}}{C(NH)\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}} + \underset{\text{Parabansäure}}{\begin{matrix}CO-NH\\|\\CO-NH\end{matrix}\!\!>CO} + CO_2.$$

Dagegen liefert das Xanthin bei der Oxydation mittels Chlorwasser, ganz wie die Harnsäure, neben Harnstoff lediglich Alloxan (Mesoxalylharnstoff:

$$\underset{\text{Xanthin.}}{C_5H_4N_4O_2} + O_2 + H_2O = \underset{\text{Alloxan}}{\begin{matrix}CO-NH\\|\\CO\\|\\CO-NH\end{matrix}\!\!>CO} + CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}.$$

Das Alloxan geht dann bei weiterer Oxydation in Parabansäure und Kohlensäure über. Für die innigen Beziehungen des Xanthins zur Harnsäure spricht ferner die Thatsache, daß ersteres nur um ein Sauerstoffatom ärmer ist, als die Harnsäure ($C_5H_4N_4O_3$), und ferner der Umstand, daß sowohl das Xanthin, als auch das Guanin eine der Murexidprobe sehr ähnliche Reaktion geben. Sie hinterlasen beim Abdampfen mit Salpetersäure, wie die Harnsäure, einen gelben Rückstand, der sich aber beim Zusatz von Natronlauge nicht blau, sondern rot färbt. Abkömmlinge des Xanthins sind in manchen Pflanzen sehr verbreitet [1]), nämlich das Theophyllin, Theobromin (Dimethylxanthine) und das Theïn oder Coffeïn, welches als Trimethylxanthin zu betrachten ist.

Die Verwandtschaft sämtlicher Nukleïnbasen, sowohl untereinander, als auch zur Harnsäure, lehrt endlich auch ihre völlige Zersetzung mittels rauchender Salzsäure oder Jodwasserstoffsäure unter hohem Druck. Hierbei liefern sie sämtlich qualitativ dieselben Produkte wie die Harnsäure, nämlich Ammoniak, Kohlendioxyd, Glykokoll und Ameisensäure Nur die quantitativen Verhältnisse wechseln. Die Zersetzungen verlaufen in folgender Weise [2]):

$$\underset{\text{Adenin}}{C_5H_5N_5} + 8H_2O = 4NH_3 + CO_2 + CH_2.NH_2.COOH + 2HCOOH$$

$$\underset{\text{Hypoxanthin}}{C_5H_4N_4O} + 7H_2O = 3NH_3 + CO_2 + CH_2.NH_2.COOH + 2HCOOH$$

$$\underset{\text{Xanthin}}{C_5H_4N_4O_2} + 6H_2O = 3NH_3 + 2CO_2 + CH_2.NH_2.COOH + HCOOH.$$

$$\underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3} + 5H_2O = 3NH_3 + 3CO_2 + CH_2NH_2.COOH.$$

In neuerer Zeit hat Leo Liebermann [3]) gezeigt, daß aus Hefen-

---

1) G. Salomon, Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin, Jahrg. 1880/81, S. 14. E. Schulze und E. Bosshard, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 437. A. Kossel, Ueber das Theophyllin etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 298.

2) M. Krüger, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 171 und 172.

3) Leo Liebermann, Ueber das Nukleïn der Hefe und künstliche Darstellung eines Nukleïns aus Eiweiß und Metaphosphorsäure. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 21, 1888, S. 598, und Pflüger's Arch., Bd. 47, S. 155.

nukleïn Metaphosphorsäure abgespalten wird, wenn man dieses Proteïd kurze Zeit mit verdünnter, kalter Salpetersäure oder Salzsäure behandelt. Der Rückstand dagegen hat alle Eigenschaften der Nukleïne verloren und verhält sich wie gewöhnliches, koaguliertes Eiweiß. Es ist somit nicht unmöglich, daß auch die durch Metaphosphorsäure in Eiweißlösungen entstehenden Fällungen gewissen, natürlichen Nukleïnen entsprechen. In der That zeigen die Metaphosphorsäure-Niederschläge des Eieralbumins oder des Serumalbumins [1]) alle wesentlichen Eigenschaften der natürlichen Nukleïne. Sie sind unlöslich in Säuren, lösen sich in Alkalien und sind durch Magensaft unverdaulich. Ihr Phosphorgehalt ist allerdings, je nach der Menge des zugesetzten Fällungsmittels, ein wechselnder, kann aber dadurch konstant erhalten werden, daß man zu einer bestimmten Eiweißmenge stets dasselbe Quantum von Metaphosphorsäure giebt. Es gelingt so, Fällungen zu erhalten, deren Phosphorgehalt von 5,5—6 Proz. dem Phosphorgehalt der natürlichen Nukleïne gleichkommt [2]).

Während derartige, auf künstlichem Wege hergestellte Nukleïne den Paranukleïnen gleichen, hat LIEBERMANN [3]) auch versucht, künstliche Kernnukleïne darzustellen. In alkalischen Eiweißlösungen, welche mit Xanthin oder Guanin versetzt waren, erhielt er beim Zugeben von Metaphosphorsäure Niederschläge, welche dem Hefennukleïn in mehreren Reaktionen sich sehr ähnlich verhielten. Auch MALFATTI [4]) gewann eine den Kernnukleïnen gleichende Substanz, als er eine Lösung von Guanin in verdünnter Kalilauge mit LIEBERMANN'schem Metaphosphorsäurenukleïn zusammenbrachte und die erhaltene alkalische Flüssigkeit mit Essigsäure übersättigte. Der entstandene Niederschlag bestand jedenfalls aus einer chemischen Verbindung des Guanins mit dem LIEBERMANN'schen Nukleïn. Am meisten scheinen einige von ALTMANN [5]) dargestellte Substanzen den natürlichen Kernnukleïnen in ihren Eigenschaften nahe zu kommen. ALTMANN verwandte zu dieser Synthese aus Hefe oder Lachssperma gewonnene Nukleïnsäuren. Letztere lassen sich aus diesen Materialien durch Behandlung mit verdünnter Lauge und nachfolgendes Uebersäuern mittels Essigsäure extrahieren. Die Nukleïnsäuren gehen in die essigsaure Lösung über und können daraus durch sehr verdünnte Salzsäure, unter Zugabe des gleichen Volumens Alkohol, gefällt werden. Die so gewonnenen Nukleïnsäuren sind in essigsaurer Lösung haltbar und bewirken, ebenso wie die Metaphosphorsäure, in eiweißhaltigen Flüssigkeiten Fällungen, welche sich in ihren Eigenschaften von den natürlichen Kernnukleïnen kaum unterscheiden.

---

1) J. POHL, Bemerkungen über künstlich dargestellte Eiweißnukleïne, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, S. 292.

2) H. MALFATTI, Beiträge zur Kenntnis der Nukleïne, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 69 u. 70. Vergl. auch. J. POHL, a. a. O., S. 294.

3) LEO LIEBERMANN, Ueber Nukleïne, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1889, S. 210 u. 225.

4) H. MALFATTI, a. a. O., S. 78. Es scheint indessen, daß diese Synthese nur unter gewissen Bedingungen zustande kommt. Vergl. MALFATTI, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1892, S. 8.

5) R. ALTMANN, Ueber Nukleïnsäuren, Arch. f. Anat. und Physiol., 1889, S. 524.

Die letzte Klasse der Proteïnsubstanzen, die Albuminoïde, weichen von den echten Eiweißstoffen in Bezug auf qualitative und quantitative Zusammensetzung mehr oder weniger ab, was auch in ihren Reaktionen und Lösungsverhältnissen zur Geltung kommt. Sie sind spezielle Bildungen des Tierkörpers und kommen daselbst nur in ungelöstem Zustande vor, da sie die organische Grundlage der Stütz- und Deckgebilde darstellen. Da die Albuminoïde den Pflanzenfressern in der Nahrung unzugänglich sind, ergiebt sich, daß diese Stoffe durch synthetische Prozesse oder Umformungen im Tierkörper, wahrscheinlich aus Eiweißstoffen, sich aufbauen. Eine Lösung der Albuminoïde ist nur unter wesentlicher Veränderung ihrer Eigenschaften möglich. Von den drei im normalen Organismus der höheren Tiere vorkommenden Albuminoïden, dem Keratin, dem Elastin und dem Kollagen, besitzt nur das letztere und allenfalls das Elastin für die Ernährung eine Bedeutung, da das Keratin für die höheren Tiere ganz unverdaulich ist. Dagegen muß die Raupe der Pelzmotte ersichtlich Mittel besitzen, das Keratin zu assimilieren [1]).

Die Keratine bilden den Hauptbestandteil der sogenannten Horngebilde (Epidermis, Haare, Nägel, Hörner, Hufe, Federn). Auch die Hornscheiden der peripheren Nerven und des Gehirns bestehen nach den Untersuchungen von W. Kühne [2]) aus einem Keratin (Neurokeratin).

Die Keratine sind besonders reich an Schwefel, sie enthalten davon 4—5 Proz., nur das Neurokeratin enthält weniger, etwa 1,8 Proz. Der Schwefel ist, wie beim Eiweiß, so auch hier, zum Teil fest, zum anderen Teil locker gebunden. Der locker gebundene Anteil läßt sich auffallend leicht eliminieren, er tritt zum Teil schon bei der Einwirkung siedenden Wassers auf pulverförmiges Keratin als Schwefelwasserstoff aus. Da der Sauerstoffgehalt der Keratine etwas geringer gefunden wurde, als derjenige der echten Eiweißstoffe, ist vermutet worden, daß bei den Keratinen ein Teil des Sauerstoffs gegen Schwefel ausgetauscht ist. Nur durch die Einwirkung gespannter Wasserdämpfe oder durch Kochen mit Laugen werden die Keratine unter gleichzeitiger Zersetzung gelöst. Die krystallinischen Zersetzungsprodukte der Keratine sind denen der echten Eiweißstoffe gleich. Gegen Millon's Reagens und gegen Salpetersäure verhalten sich die Keratine nicht anders, wie unlösliche echte Eiweißstoffe, etwa wie das Fibrin.

Das Elastin bildet die elastischen Fasern, welche sich im Bindegewebe vorfinden und die an einzelnen Stellen zu Bändern zusammentreten (Ligamentum nuchae). Es ist sicherlich frei von demjenigen Schwefel, welcher bei den Eiweißstoffen als fest gebunden zu betrachten ist. Ferner haben die neueren Analysen ergeben, daß das Elastin überhaupt schwefelfrei sei [3]). Indessen ist zu bedenken, daß vor diesen

---

1) Bunge, Lehrb. d. physiol. Chem., 1889, S. 62.

2) A. Ewald und W. Kühne, Ueber einen neuen Bestandteil des Nervensystems. Verhandl. d. Naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 1, 1877, S. 357. W. Kühne und R. H. Chittenden, Ueber das Neurokeratin, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 291.

3) R. H. Chittenden und A. S. Hart, Elastin und Elastosen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 370. In dieser Abhandlung findet sich die gesamte ältere Litteratur angeführt.

Analysen das Elastin, behufs Reinigung von beigemengten Eiweißstoffen, mit kochender 1-proz. Kalilauge behandelt wurde. Daß bei einer derartigen Operation auch bei den Eiweißstoffen der leicht abspaltbare Schwefel eliminiert wird, ist bekannt. In der That enthält die Kalilauge, welche zur Reinigung des Elastins verwendet wird, stets Kaliumsulfid in Lösung. Ob dieser Schwefel vom Elastin abgespalten wird, oder einer Eiweißbeimengung des Elastins entstammt, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Unterläßt man die Reinigung mittels Kalilauge und versucht die Eiweißstoffe aus dem Elastin durch Kochen mit starker Essigsäure zu entfernen, so enthält das Präparat ca. 0,3 Proz. Schwefel. Im übrigen ist die Zusammensetzung des Elastins kaum abweichend von derjenigen der echten Eiweißstoffe gefunden worden. Eine Lösung des Elastins tritt nur ein beim Behandeln desselben mit gespannten Wasserdämpfen, beim mehrstündigen Kochen mit verdünnten Mineralsäuren oder starker Alkalilauge. In verdünnter Kalilauge dagegen oder selbst in starker Essigsäure ist das Elastin bei jeder Temperatur fast ganz unlöslich. Die krystallinischen Zersetzungsprodukte des Elastins sind qualitativ im allgemeinen dieselben, wie diejenigen der Eiweißstoffe [1]). Dementsprechend kommen auch dem Elastin sämtliche Farbenreaktionen der Eiweißstoffe zu. Die elastischen Fasern werden beim Kochen mit MILLON's Reagens rot gefärbt. Löst man das Elastin in konz. Salzsäure, so erhält man, wie bei den Eiweißstoffen, eine violett gefärbte Flüssigkeit, während die ADAMKIEWICZ'sche Probe weniger ausgeprägt erscheint. Die gelösten Spaltungsprodukte des Elastins geben die Biuret- und Xanthoproteïnprobe.

Das Kollagen ist von den albuminoïden Stoffen am meisten verbreitet, dagegen steht es den echten Eiweißstoffen ferner, als das Keratin und Elastin. Es bildet die sogenannten kollagenen Fibrillen des Bindegewebes, ferner die Hauptmenge der organischen Knochengrundsubstanz (früher als Osseïn bezeichnet), und beteiligt sich wesentlich am Aufbau des Knorpelgewebes. Das Kollagen entsteht im Tierkörper wahrscheinlich durch eine eigentümliche Spaltung und Oxydation von Eiweißkörpern. Denn es enthält relativ etwas mehr Sauerstoff als die Eiweißkörper und besitzt dementsprechend auch eine etwas geringere Verbrennungswärme als diese. Seine Zusammensetzung beträgt nach den Analysen von FRANZ HOFMEISTER [2]) im Mittel 50,75 % C, 6,47 % H, 17,86 % N, 24,32 % O und 0,6 % S.

Das Kollagen enthält nicht jene aromatische Gruppe der Eiweißkörper, welche bei der hydrolytischen Zersetzung regelmäßig zur Tyrosinbildung führt. Es ist von MALY [3]) behauptet worden, daß trotzdem ein aromatischer Atomkomplex im Kollagen vorhanden sei, weil es nach der Oxydation mittels Kaliumpermanganat und hierauf folgendem Schmelzen mit Kalihydrat Benzoësäure liefert. Diese Anschauung ver-

---

1) HORBACZEWSKI, Ueber die durch Einwirkung von Salzsäure aus den Albuminoïden entstehenden Zersetzungsprodukte, Monatshefte f. Chem., Bd. 6, 1885, S. 639.

2) FRANZ HOFMEISTER, Ueber die chemische Struktur des Kollagens, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 322.

3) R. MALY, Ueber die bei der Oxydation von Leim mit Kaliumpermanganat entstehenden Körper und über die Stellung von Leim zu Eiweiß, Monatsh. f. Chem., Bd. 10, 1889, S. 26.

dient indessen wenig Beachtung, weil MALY zu seinen Versuchen direkt käufliche Gelatine benutzte, welche stets mit Eiweißstoffen mehr oder weniger verunreinigt ist. Dagegen ist im Kollagen ein eigentümlicher, der Fettreihe angehöriger Atomkomplex enthalten, welcher bei der Zersetzung regelmäßig als Glykokoll ($CH_2 . NH_2 - COOH$) austritt. Die Endprodukte der hydrolytischen Zersetzung des Leims mittels siedender Salzsäure sind demnach Leucin, Asparaginsäure, Glutaminsäure und Glykokoll [1]). Das Kollagen enthält nicht den leicht abspaltbaren Schwefel der Eiweißkörper, sein gesamter Schwefel ist vielmehr festgebunden. Daher erhält man wohl eine Schwefelwasserstoffentwicklung bei der Zersetzung des Leims mit Salzsäure, aber keine Braunfärbung beim Erwärmen mit Lauge und Bleiacetat. Werden Bindegewebe oder entkalkte Knochen gekocht, so geht das Kollagen dieser Gewebe unter Wasseraufnahme als Glutin oder Leim in Lösung. Umgekehrt kann das getrocknete Glutin durch Erwärmen auf 130° infolge Wasserabgabe wieder in Kollagen zurückverwandelt werden. Das Glutin ist demnach als das Hydrat des Kollagens zu betrachten [2]). Läßt man eine Leimlösung sich abkühlen, so gesteht sie zu einer Gallerte, die sich beim Erwärmen wieder löst. Der Leim zeigt also in dieser Beziehung das umgekehrte Verhalten wie die Eiweißkörper, welche durch Erhitzen ihrer Lösungen in den festen Zustand übergehen.

Um die Reaktionen des Glutins kennen zu lernen, bedarf man eines reinen Präparates. Die käufliche Gelatine enthält regelmäßig ein wenig Eiweiß, welches im wesentlichen entfernt wird, wenn man die Gelatine in kaltem Wasser aufquellen läßt und dann mit kaltem, kochsalzhaltigem Wasser gründlich auslaugt. Aber selbst hiernach giebt der Leim noch eine schwache MILLON'sche Reaktion, welche nicht auf das Glutin, sondern auf beigemischtes Eiweiß zu beziehen ist. Um völlig eiweißfreies Glutin zu gewinnen, muß man nach der Angabe von KRUKENBERG [3]) Bindegewebe mit 5—10 Proz. Natronlauge längere Zeit bei Zimmertemperatur mazerieren, wobei sich alles Eiweiß, dagegen nicht das Kollagen löst. Wäscht man letzteres dann gehörig aus, so liefert es beim Kochen mit Wasser ein Glutin, welches die MILLON'sche Probe nicht giebt, ebensowenig die Reaktion von ADAMKIEWICZ und die Salzsäureprobe. Dagegen treten von Farbenreaktionen ein die Biuret-, sowie die Xanthoproteïnfärbung. Daß eine Braunfärbung beim Kochen von Leimlösungen mit Laugen und etwas Bleisalz nicht auftritt, wurde schon oben bemerkt.

Von den Fällungsreagentien der Eiweißstoffe sind gegen reine Leimlösungen unwirksam: Salpetersäure und die übrigen Mineralsäuren, Essigsäure und Ferrocyankalium, die Salze der gewöhnlichen Schwermetalle (Blei- und Kupfersalze) mit Ausnahme des Quecksilberchlorids, doch ist auch dieses nur wirksam bei gleichzeitigem Zusatz von Salzsäure, während Essigsäure die Fällung nicht zu unterstützen vermag.

1) GAEHTGENS, Zur Kenntnis des Leims, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 299, und HORBACZEWSKI, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 80, 1879, 2, S. 121. Vergl. auch TARTARINOFF, Jahresber. d. Chem., 1879, S. 880.

2) FRANZ HOFMEISTER, a. a. O., S. 113, wo sich auch die ältere Litteratur angegeben findet.

3) W. KRUKENBERG, Chem. Unters. zur wissensch. Med., Hft. 2, 1888, S. 174.

Alle übrigen Fällungsreagentien der Eiweißstoffe sind gegen Leimlösungen wirksam. Zu erwähnen ist besonders die gegen bakterielle Zersetzung sehr widerstandsfähige Verbindung von Leim mit Gerbsäure (Leder).

Der Leim ist besonders leicht zu einer hydrolytischen Spaltung geneigt. Kocht man ihn längere Zeit mit reinem Wasser oder auch nur kurze Zeit mit sehr verdünnten Säuren, so hat er sein Gelatinierungsvermögen eingebüßt, weil er durch eine Spaltung des Moleküls in Gelatosen übergegangen ist.

Der Leim, welchen man durch Kochen von Knorpel mit Wasser erhält (früher Chondrin genannt), ist nicht rein, sondern ein Gemenge von Glutin und in Wasser löslichen Verbindungen der Chondroïtinschwefelsäure (vergl. S. 38), namentlich mit Alkalien. Der Knorpelleim giebt daher auch andere Reaktionen, als das reine Glutin [1]).

Fügt man einer solchen Knorpelleimlösung verdünnte Säuren hinzu, so binden diese das vorhandene Alkali, und es entsteht ein Niederschlag der freien unlöslichen Chondroïtinschwefelsäure, welche sich im Ueberschuß von Salzsäure leicht wieder löst. Ferner erzeugen verschiedene Metallsalze, wie Kupfersulfat und Bleiacetat, in den Lösungen des Knorpelleimes Niederschläge, weil sie mit der Chondroïtinschwefelsäure unlösliche Salze bilden. Das chondroïtinschwefelsaure Kupfer löst sich im Ueberschuß des Kupfersulfats wieder auf. Befreit man gewöhnlichen mazerierten Knorpel mit verdünnter Salzsäure von seinen Salzen und digeriert ihn wochenlang mit sehr verdünnter Kalilauge, so wird die Chondroïtinschwefelsäure schließlich vollkommen aus dem Knorpel ausgezogen. Wässert man hierauf die Kalilauge aus, so hat man reines Kollagen, welches beim Kochen mit Wasser gewöhnlichen Leim liefert. Mischt man dagegen gewöhnlichen Leim mit chondroïtinschwefelsaurem Kali oder Natron, so verhält sich die Flüssigkeit in jeder Beziehung wie eine sogenannte Knorpelleim- oder Chondrinlösung.

Außer den genannten Albuminoïden hat man bei niederen Tieren eine Reihe von Stoffen gefunden, die in ihren chemischen Eigenschaften mehr oder weniger dem Kollagen, oder wohl auch dem Elastin sich nähern. Wie letztere Albuminoïde bei den höheren Tieren, so bilden die nunmehr zu besprechenden Substanzen bei vielen Klassen der Wirbellosen die Grundlage der Stütz- und Deckgebilde. Sie werden demnach von Krukenberg als Skeletine bezeichnet [2]). Funktionell reihen sich also die Skeletine den Hyalogenen an, die, abgesehen von dem Hyalogen des Glaskörpers, ebenfalls lediglich bei niederen Tieren erscheinen, während die freien Hyaline sowohl bei den höheren Tieren im Chondroïtin, als auch bei den Wirbellosen im Chitin vertreten sind.

Den Hauptbestandteil des Badeschwamms bildet das Spongin [3]). Es ist gegen Natronlauge oder Barytwasser bedeutend resistenter als das Kollagen, endlich aber löst es sich doch darin unter Bildung von leimpeptonartigen Produkten. Durch überhitztes Wasser läßt sich das

1) O. Schmiedeberg, Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 28, 1891, Sep.-Abdr., S. 46.

2) Krukenberg, Grundzüge einer vergleich. Physiologie der tier. Gerüstsubstanzen, Heidelberg 1885, S. 195 u. 215.

3) Staedeler, Ann. Chem. Pharm., Bd. 1859, S. 16. Krukenberg, Fortgesetzte Unters. über die Skeletine, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1886, S. 254.

Spongin ebenfalls in Lösung bringen. Eine gelatinierende Leimlösung ist hierbei nie erhalten worden, sondern lediglich Substanzen vom Charakter der Leimpeptone, welche wohl die Biuret- und Xanthoproteïn-, aber nicht die MILLON'sche Probe gaben. Bei der völligen Zersetzung des Spongins mittels siedender Schwefelsäure entsteht, wie beim Leim, Leucin und Glycocoll, aber kein Tyrosin. Es scheint demnach das Spongin, wie das Kollagen, eine aromatische Gruppe nicht zu enthalten, worauf schon der negative Ausfall der MILLON'schen Probe hindeutet.

Die Grundsubstanz der Lamellibranchiatenschalen bildet das Conchiolin[1]), und zwar allein, ohne Vermischung mit Chitin. Die Widerstandsfähigkeit des Conchiolins gegen starke Natronlauge ist noch bedeutender, als die des Spongins. Selbst in siedender gesättigter Kalilauge vollzieht sich der Lösungsvorgang nur sehr langsam, etwa im Verlaufe von zwei Stunden. Dagegen erfolgt beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuern bald Lösung und endlich völlige Zersetzung. Auch gegen überhitztes Wasser ist das Conchiolin sehr widerstandsfähig. Nach sechsstündigem Erhitzen des Albuminoïdes mit Wasser von 170° fand KRUKENBERG nur wenig gelöst, was den Charakter der Leimpeptone trug. Als Zersetzungsprodukt des Conchiolins ist Tyrosin nie gefunden worden, sondern, neben einem unbekannten, in klaren Prismen krystallisierenden Körper, lediglich Leucin. Da ferner das native Conchiolin, wie das Spongin, die MILLON'sche Probe nicht giebt, muß es ebenfalls zum Collagen in nähere Beziehungen gebracht werden[2]).

Von den bisher genannten Stoffen sind die noch übrigen Skeletine, nämlich das Fibroïn, Corneïn und das Elastoïdin abzutrennen, weil diese unter ihren Spaltungsprodukten solche aromatischer Natur aufweisen und auch direkt die MILLON'sche Probe in ausgesprochener Weise geben.

Kocht man rohe Seide einige Stunden lang mit Wasser, so geht ein gewisser Anteil in Lösung. Der in siedendem Wasser unlösliche Rückstand giebt aber noch an überhitztes Wasser von 130°, sowie an kalte verdünnte Laugen und Salzsäure weitere Stoffe ab, bis schließlich ein farbloser Rest bleibt, welcher etwa 50 Proz. der Rohseide beträgt. Er besitzt die Form von Seidenfäden und wird deshalb Fibroïn genannt[3]). Diese Substanz ist selbst durch zwanzigstündige Einwirkung überhitzten Wassers von 200° nur spurweise in Lösung zu bringen, indem hierbei eiweißpeptonartige Körper an die Flüssigkeit übergehen. In starken Säuren löst sich das Fibroïn dagegen auffallend leicht, wobei beim Kochen mit konzentrierter Salzsäure die Violettfärbung

---

1) KRUKENBERG, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 244 sowie: Ueber das Conchiolin und über das Vorkommen des Chitins bei Cephalopoden, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 18, 1885, S. 989.

2) C. VOIT hat als Conchiolin eine andere Substanz beschrieben, welche er aus der Perlmuschel darstellte (Zur Physiologie der Perlmuschel, Zeitschr. f. wissensch. Zoologie, Bd. 10, 1860). Diese giebt die MILLON'sche Reaktion. Vergl. hierüber: W. ENGEL, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 348.

3) STAEDELER, Ann. Chem. Pharm., Bd. 111, 1859, S. 12. CRAMER, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 96, 1865, S. 76. W. KRUKENBERG, Fortgesetzte Untersuchungen über die Skeletine, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 254.

und beim Behandeln mit Eisessig und konz. Schwefelsäure die ADAMKIEWICZ'sche Probe eintritt. Auch in Laugen ist die Auflösung des Fibroïns leicht zu bewerkstelligen. Die Flüssigkeiten geben die Biuretreaktion.

Die Lösung des Fibroïns in rauchender Salzsäure enthält diesen Stoff nicht als solchen, sondern in veränderter Form, indem bei der Auflösung unter Abspaltung von Ammoniak aus dem Fibroïn eine andere albuminoïde Substanz hervorgeht, welche von WEYL [1]) als Sericoïn bezeichnet wird. Letzteres kann durch Eingießen der sauren Lösung in viel Alkohol als weisses Pulver gefällt werden. Sowohl Fibroïn als auch das Sericoïn geben direkt die MILLON'sche Reaktion. Bei ihrer völligen Zersetzung mittels siedender Mineralsäuren erhält man aus beiden Körpern Tyrosin, Glykokoll, aber kein Leucin, sondern an seiner Stelle auffallenderweise Alanin (Amidopropionsäure $CH_3 - CH . NH_2 - COOH$) [2]).

Das erste Extrakt der Rohseide, welches derselben durch Kochen mit Wasser entzogen werden kann, gelatiniert beim Erkalten wie eine Leimlösung. Diese Gallerte wird als Seidenleim oder Sericin bezeichnet. Man hat dasselbe als einheitlichen Stoff beschrieben, doch ist es fraglich, ob das Sericin nicht vielmehr als ein Gemenge einer glutinähnlichen Substanz mit eigentümlichen, zum Teil eiweißartigen Bestandteilen der Rohseide zu gelten hat. Unter den anscheinend sehr verschiedenartigen Zersetzungsprodukten des Sericins, welche mittels siedender Schwefelsäure gewonnen wurden, sind nachgewiesen: Leucin, Tyrosin und Amidoäthylenmilchsäure (Serin) $CH_2 . OH - CH . NH_2 - COOH$.

Das Korneïn [3]) bildet die organische Gerüstsubstanz der Korallen. Bei seiner Lösung mittels überhitzten Wassers oder siedender Natronlauge bilden sich Substanzen vom Charakter der Eiweißpeptone. Auch von verdünnter siedender Schwefelsäure wird das Korneïn gelöst und endlich zersetzt. Hierbei wird neben Leucin zwar kein Tyrosin, dagegen eine andere Substanz, das sogenannte Kornikrystallin gebildet, welches in dachziegelförmig aufgebauten Plättchen krystallisiert und wahrscheinlich der aromatischen Reihe angehört. Das Korneïn giebt die MILLON'sche Reaktion und entwickelt beim Schmelzen mit Kalihydrat ansehnliche Mengen von Indol.

Elastoïdin [4]) nennt KRUKENBERG die Grundsubstanz der Hornfäden in den Fischflossen, speziell von Mustelus. Diese albuminoïde Substanz zeigt fast alle Eigenschaften des Elastins, nur ist ihre elementare Zusammensetzung vom Elastin abweichend gefunden worden.

Von allen erwähnten Skeletinen scheint nur das Korneïn etwas Schwefel zu enthalten, der aber nach KRUKENBERG vielleicht auf eine

---

1) TH. WEYL, Zur Kenntnis der Seide, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 21, 1888, S. 1407 und 1529.

2) TH. WEYL, a. a. O. S. 1530.

3) W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiolog. Studien, I. Reihe, 5. Abteil., 1881, S. 2 und II. Reihe, 1. Abteil., 1882, S. 60. Derselbe, Ueber das Korneïn, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 17, 1884, S. 1843.

4) W. KRUKENBERG, Ueber die chem. Beschaffenheit der sogenannten Hornfäden bei Mustelus etc., Mitteil. a. d. Zool. Station zu Neapel, Bd. 6, 1885, S. 286.

Verunreinigung desselben zu beziehen ist. Die quantitative Zusammensetzung der Skeletine ist schwankend, indem sie bei einigen sich den echten Eiweißstoffen und dem Elastin, bei anderen dem Kollagen nähert.

Zu den albuminoïden Stoffen gehört endlich auch das Amyloïd [1]. Diese Substanz ist dem normalen Organismus fremd. Sie tritt nur unter gewissen pathologischen Verhältnissen in den Geweben der Bindesubstanz auf. Ihr Erscheinen in größeren Schollen und Körnern, oder mehr diffus, bedingt die sogenannte amyloïde (speckige oder wachsartige) Degeneration der Organe. Die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Amyloïds ist übereinstimmend gefunden worden mit derjenigen der echten Eiweißstoffe, wobei indessen zu bemerken ist, daß es fraglich scheint, ob das Amyloïd jemals rein von Eiweißstoffen erhalten worden ist. Bei seiner völligen Zersetzung giebt das Amyloïd dieselben Amidosäuren, wie die echten Eiweißstoffe. Besonders charakteristisch ist für diesen von VIRCHOW gefundenen Stoff, daß er mit wässriger Jodlösung eine braun-rote bis blau-violette Färbung giebt, welche namentlich beim Zusatz von Schwefelsäure in Blau übergeht und der bekannten Stärkereaktion gegen Jod ähnlich wird. Trotzdem ist das Amyloïd den Kohlehydraten durchaus nicht verwandt und hat nichts zu thun mit jener Substanz, welche durch die Einwirkung von starker Schwefelsäure auf Cellulose entsteht und von den Chemikern ebenfalls Amyloïd oder künstliches Pergament genannt ist. Das albuminoïde Amyloïd giebt auch die Xanthoproteïn- und die MILLONsche Probe. Im genuïnen Zustande ist es nicht in Lösung zu bringen, dagegen wird es von konzentrierter Salzsäure zu Syntonin und von Laugen zu Albuminat gelöst.

Aus allen eigentlichen, nativen oder künstlich veränderten Eiweißstoffen, sowie den Proteïden und den Albuminoïden lassen sich, wie bereits mehrfach erwähnt wurde, durch gemäßigte hydrolytische Einwirkung Spaltungsprodukte erzeugen, welche noch die allgemeinen Charaktere der Proteïnsubstanzen tragen, nämlich unlöslich sind in absolutem Alkohol und neben der Xanthoproteïn- wenigstens noch die Biuretreaktion geben. Es sind dies die sogenannten Albumosen und Peptone. Da dieselben auch durch die natürliche Verdauung entstehen, sollen sie später besprochen werden.

Zweites Kapitel.

Die Kohlehydrate.

Sie bilden eine Gruppe von stickstofffreien Nahrungsstoffen, welche den größten Teil der Trockensubstanz des Pflanzenleibes ausmachen. In viel geringerer Menge finden sie sich in den tierischen Organismen. Der Name „Kohlehydrate“ rührt davon her, daß in diesen Substanzen neben dem Kohlenstoff der Wasserstoff und der Sauerstoff in dem Verhältnis sich vorfinden, als sich aus diesen beiden Elementen Wasser bilden kann. Dieses quantitative Verhalten ihrer Bestandteile können indessen die Kohlehydrate nicht allein für sich in Anspruch nehmen,

1) KEKULÉ und FRIEDREICH, Virchow's Archiv, Bd. 16, S. 50. C. SCHMIDT, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 110, S. 250. W. KÜHNE und RUDNEFF, Virchow's Archiv, Bd. 33.

da dasselbe auch bei vielen anderen Substanzen, z. B. der Essigsäure, $C_2H_4O_2$, in gleicher Weise zutrifft. Eine strenge Definition des Begriffs der Kohlehydrate läßt sich nicht geben. Im allgemeinen aber kann man sagen, daß die Kohlehydrate 6 Kohlenstoffatome im Molekül oder ein Vielfaches von 6 Kohlenstoffatomen besitzen [1]). Man teilt die Kohlehydrate zweckmäßig ein in Monosaccharide, Disaccharide und Polysaccharide.

Monosaccharide.

In der Nahrung finden sich direkt, oder zu höheren Kohlehydraten kombiniert, eine Reihe von Stoffen, welche als einfache Zucker, Monosaccharide, Glykosen oder auch als Hexosen bezeichnet werden, von der empirischen Zusammensetznng $C_6H_{12}O_6$, nämlich:

Traubenzucker, auch Dextrose oder Glykose *κατ᾽ ἐξοχήν*,
Fruchtzucker, auch Lävulose oder Fruktose,
Mannose,
Galaktose (nicht gleichbedeutend mit Milchzucker).

Sie sind mehr oder weniger süß schmeckende, in Wasser und Alkohol leicht lösliche, in Aether unlösliche Körper, welche krystallisieren, optisch aktiv und diffusibel sind. Ihre Verbindungen mit Basen werden als Saccharate bezeichnet. Die Bleiverbindungen der Zucker sind in ammoniakhaltigen Flüssigkeiten meist ganz unlöslich, was zur Fällung der Zucker aus ihren Lösungen dienen kann. Durch die Einwirkung von Schwefelwasserstoff werden diese Bleisaccharate zersetzt.

Alle einfachen Zucker sind isomere, zum Teil auch stereoïsomere Körper, das heißt: ihre Moleküle haben zwar gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung, aber die Atomgruppen innerhalb des Moleküls besitzen entweder eine verschiedene Struktur (einfache Isomerie), oder sie haben eine verschiedenartige Lagerung im Raume (Stereoïsomerie), welche durch die Gegenwart eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms bedingt ist.

Struktur der einfachen Zucker. Dieselben sind die nächsten Oydationsprodukte der stereoïsomeren normalen 6-wertigen Alkohole von der Zusammensetzung $CH_2.OH—(CH.OH)_4—CH_2.OH$, von denen in der Natur, soweit bekannt, drei vorkommen, nämlich der Sorbit (oder Glucit), der Mannit und der Dulcit.

Und zwar ist die Dextrose der Aldehyd des Sorbits [2]),
die Mannose der Aldehyd des Mannits,
die Galaktose der Aldehyd des Dulcits,
die Lävulose das Keton des Mannits.

---

1) Die Zuckergruppen mit weniger oder mehr als 6 Kohlenstoffatomen (Triosen, Tetrosen, Pentosen, Oktosen u. Nonosen) bleiben hierbei unberücksichtigt. Sie haben übrigens als Nahrungsstoffe kaum Bedeutung. Zu erwähnen ist indessen, daß im Tierkörper auch stickstoffhaltige Kohlehydratabkömmlinge vorkommen. Es sind dies die oben besprochenen Hyaline, welche vielleicht als die Homologen des Glykosamins betrachtet werden dürfen.

2) Meunier, Compt. rend., Bd. 111, S. 49. Vincent und Delachanal, Compt. rend. Bd. 111, S. 51.

Die Dextrose, Mannose und Galaktose haben daher folgende Struktur: $CH_2.OH-(CH.OH)_4-C^H_O$, die Lävulose dagegen:

$$CH_2.OH-(CH.OH)_3-CO-CH_2.OH.$$

Die Aldehyd- beziehungsweise Ketonstruktur der einfachen Zucker zeigt sich bei der Oxydation. Denn bewirkt man diese mittels Chlor- oder Bromwasser, so zerfällt die Lävulose hierbei, wie alle Ketone, unter Bildung von kohlenstoffärmeren Produkten. Dagegen erhält man aus der Dextrose, Mannose und Galaktose zunächst einbasische Säuren $CH_2.OH-(CH.OH)_4-COOH$ und dann bei weiterer Oxydation mittels Salpetersäure zweibasische Säuren $COOH-(CH.OH)_4-COOH$. Sowohl die Säuren der ersteren, als auch der letzteren Gruppe sind untereinander stereoïsomer.

So entsteht aus Traubenzucker erst Glukonsäure (1-bas.), dann Zuckersäure (2-bas.),

aus Mannose erst Mannonsäure (1-bas.), dann Mannozuckersäure (2-bas.),

aus Galaktose erst Galaktonsäure (1-bas.), dann Schleimsäure (2-bas.).

Erhitzt man Zuckersäure 5–6 Stunden auf dem Wasserbade, so verwandelt sie sich durch innere Anhydridbildung in sogen. Zuckerlaktonsäure $C_6H_8O_7$. Reduziert man diese in wäßriger Lösung mittels Natriumamalgam, so erhält man Glykoronsäure, welche auch im tierischen Organismus entsteht [1]). Die Glykoronsäure ist eine Aldehydsäure und steht in der Mitte zwischen der Glukonsäure und der Zuckersäure. Sie hat dementsprechend die Zusammensetzung:

$$COOH-(CH.OH)_4-C^H_O.$$

Die Glykoronsäure ist in Wasser und in Alkohol löslich, optisch aktiv (rechtsdrehend) und reduziert alkalische Metallsalzlösungen wie Traubenzucker. Bei der Behandlung mit Brom geht sie durch Oxydation in Zuckersäure über. Wiewohl sie selbst noch nicht krystallisiert erhalten wurde, liefert sie leicht krystallisierende Salze.

Reduziert man einen einfachen Zucker mittels Natriumamalgam und Wasser, so erhält man den betreffenden sechswertigen Alkohol, von welchem er sich ableitet, oder aber auch mit diesem Alkohol zugleich einen zweiten, welcher dem ersteren stereoïsomer ist. Dies wird aus der Entstehung eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms bei der Reduktion erklärlich. Man gewinnt z. B. bei der Reduktion der Lävulose nicht nur Mannit, sondern auch Sorbit, was sich aus der Betrachtung der Formeln leicht ergiebt [2]):

$$\text{Lävulose: } CH_2.OH-(CH.OH)_3-CO-CH_2.OH+H_2=$$
$$\text{Mannit und Sorbit: } CH_2.OH-(CH.OH)_3-\underset{\text{asym.}}{CH.OH}-CH_2.OH.$$

Reaktionen der einfachen Zucker. a) Sie sind in ver-

---

1) H. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 388; Bd. 15, 1891, S. 71. Derselbe, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 19, 1886, S. 3148. Emil Fischer und O. Piloty, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 24, 1891, S. 521.

2) Emil Fischer, Reduktion des Fruchtzuckers, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 23, 1890, S. 3684.

dünnter wäßriger Lösung direkt gärungsfähig, das heißt, sie werden durch gewisse Fermentorganismen in kleinere Moleküle zerlegt. Und zwar bewirken die verschiedenen Hefearten, mehr oder weniger leicht, eine Spaltung in Alkohol und Kohlensäure:

$$C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_5.OH + 2CO_2,$$

während das Bacterium lactis die einfachen Zucker unter Bildung von Gärungsmilchsäure zersetzt:

$$C_6H_{12}O_6 = 2CH_3 - CH.OH - COOH$$ [1]).

b) Da die Zucker, ihrer Aldehyd- oder Ketonstruktur entsprechend, leicht oxydierbar sind, reduzieren sie beim Erwärmen in alkalischen Flüssigkeiten Metalloxyde. So scheidet ammoniakalische Silberlösung, welche etwas Natronlauge enthält, metallisches Silber ab und ebenso basisches Wismutnitrat, in Natronlauge oder Sodalösung suspendiert, metallisches Wismut (Böttcher's Probe), falls man zu diesen Flüssigkeiten etwas Zucker giebt und kocht. Nicht anders verhält sich Kupferhydroxyd in verdünnter Natronlauge, welches zu rotem Kupferoxydul Cu_2O oder gelbem Kupferoxydulhydrat $Cu(OH)_2$ reduziert wird.

Setzt man Kupferlösung zu Natronlauge, so fällt bei gleichzeitiger Gegenwart einer genügenden Zuckermenge kein Kupferhydroxyd aus. Dasselbe bleibt vielmehr unter diesen Umständen gelöst, weil die Zucker, wie viele organische Substanzen (Eiweißkörper, Glycerin, Weinsäure etc.), die Fällung des Kupferhydroxyds durch Laugen verhindern. Zur Anstellung der Probe giebt man tropfenweise stark verdünnte Kupferlösung zur zuckerverdächtigen, mit etwas Lauge versetzten Flüssigkeit, bis gerade ein wenig Kupferhydroxyd ungelöst bleibt, und erwärmt dann bis zum Sieden (Trommer'sche Probe). Noch bequemer ist es, zur alkalisch gemachten Flüssigkeit, welche auf Zucker geprüft werden soll, zunächst etwas weinsaures Alkali (z. B. Seignettesalzlösung) zu geben. Setzt man hierauf wenig Kupferlösung zur Flüssigkeit, so bleibt dieselbe in der Kälte unter allen Umständen völlig klar, trübt sich aber beim Kochen unter Ausscheidung von Kupferoxydul, falls Zucker zugegen ist (Fehling'sche Probe).

c) Beim trockenen Erhitzen liefern die Zucker vor dem Verkohlen eine braune, eigentümlich riechende Masse, das sogenannte Karamel. Beim Kochen mit Laugen (Moore'sche Probe) oder mit wäßriger Schwefelsäure werden die Zucker unter Gelb- bis Braunfärbung zersetzt. In letzterem Falle entsteht neben anderen Produkten regelmäßig Lävulinsäure, eine Ketonsäure von der Zusammensetzung:

$$CH_3 - CO - CH_2 - CH_2 - COOH.$$

d) Wie alle Aldehyde und Ketone vereinigen sich die Glykosen in essigsaurer Lösung mit den Hydrazinen unter Wasseraustritt zu Hydrazonen. Besonders wichtig sind die Verbindungen der einfachen Zucker mit Phenylhydrazin [2]):

$$C_6H_{12}O_6 + \underset{\text{Phenylhydrazin}}{NH_2 - NH.C_6H_5} = \underset{\text{Glykose-phenylhydrazon}}{C_6H_{12}O_5 - N_2H.C_6H_5} + H_2O.$$

1) Auch durch Erhitzen der Monosaccharide mit Natron oder Baryt läßt sich diese Spaltung in Milchsäure bewerkstelligen. Vergl. Ssorokin, Journ. der russisch. physik.-chem. Gesellsch., 1885, S. 368.

2) E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 17, 1884, S. 579.

Erwärmt man letztere Verbindungen, welche größtenteils in Wasser leicht löslich sind (eine Ausnahme bildet das Mannose-phenylhydrazon), längere Zeit im Wasserbade mit überschüssigem-Phenylhydrazin, so tritt ein zweites Molekül dieser Base in die Zuckerverbindung ein, und es entstehen, unter der Abgabe von Wasserstoff und dem nochmaligen Austritt von Wasser, die betreffenden Osazone, gelb gefärbte, schön krystallisierende, schwer lösliche Verbindungen, welche für manche Glykosen charakteristische Schmelzpunkte besitzen: Phenyl-glykosazon 204°, Phenyl-galaktosazon 193°. Denselben Schmelzpunkt wie das Phenylglykosazon besitzt das Osazon der Lävulose und der Mannose. Der Uebergang der Hydrazone in die Osazone vollzieht sich nach folgender Gleichung:

$$\underset{\text{Glykose-phenylhydrazon}}{C_6H_{12}O_5-N_2H.C_6H_5} + \underset{\text{Phenylhydrazin}}{NH_2-NH.C_6H_5} =$$
$$\underset{\text{Phenylglykosazon}}{C_6H_{10}O_4-(N_2H.C_6H_5)_2} + H_2O + H_2.$$

Der disponibele Wasserstoff wird nicht frei, sondern spaltet in statu nascendi ein weiteres Molekül Phenylhydrazin in Anilin und Ammoniak ($NH_2-NH.C_6H_5 + H_2 = NH_2.C_6H_5 + NH_3$).

Um aus den Osazonen die Zucker wieder zu regenerieren, behandelt man erstere mit rauchender Salzsäure[1]). Hierbei tritt eine Spaltung der Osazone ein in Phenylhydrazin und in die sogenannten Osone. Letztere sind Substanzen, welche außer der Aldehyd- oder Ketongruppe des betreffenden Zuckers noch eine zweite Aldehydgruppe besitzen, z. B.:

$$CH_2.OH-(CH.OH)_3-CO-C{\genfrac{}{}{0pt}{}{H}{O}}.$$

Dies wird aus der Thatsache verständlich, daß es sich bei der Bildung der Osazone aus den Hydrazonen eigentlich um einen Oxydationsvorgang handelt[2]. Durch nascierenden Wasserstoff (Zinkstaub und Essigsäure) lassen sich die Osone leicht zu ihren Zuckern reduzieren.

Die künstliche Darstellung der Zucker kann durch vorsichtige Oxydation der betreffenden 6-wertigen Alkohole geschehen. So erhält man durch die Oxydation des Mannits Mannose und Lävulose. Entsprechend entstehen die Zucker auch durch die Reduktion der betreffenden einbasischen Säuren. Außerdem aber ist es Emil Fischer gelungen, die einfachen Zucker aus niederen Kohlenstoffverbindungen synthetisch aufzubauen. Hierüber ausführlich zu berichten, kann nicht die Aufgabe dieses Lehrbuches sein. Nur die allgemeinen Gesichtspunkte, welche zur Darstellung der natürlichen Zucker geführt haben, sollen hier mitgeteilt werden[3]).

Der dreiwertige Alkohol Glycerin liefert bei der Oxydation mittels Brom zwei isomere Substanzen, von denen die eine das Aldehyd ($CH_2.OH-CH.OH-C{\genfrac{}{}{0pt}{}{H}{O}}$) und die andere das Keton ($CH_2.OH$

1) E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 21, 1888, S. 2631, und Bd. 22, 1889, S. 87.

2) E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 23, 1890, S. 2118.

3) Vergl. hierüber die zusammenfassende Abhandlung von Emil Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 23, 1890, S. 2114 und dessen neuere Aufsätze in dieser Zeitschrift.

— CO — CH_2.OH) des Glycerins vorstellt. Sie werden als Glycerosen oder Triosen bezeichnet und besitzen durchaus schon zuckerartigen Charakter [1]).

Uebersättigt man die Glycerosen schwach mit Natronlauge und läßt sie zwei Tage bei 0° stehen, so gehen sie, unter mannigfaltigen anderen Umsetzungen, auch eine Kondensation ein, infolgedessen aus ihnen zwei einander isomere Zucker, die sogenannten Akrosen entstehen, welche sich von den natürlichen Zuckern nur durch ihre optische Inaktivität unterscheiden. Die Akrosen entstehen offenbar nach der Gleichung $2C_3H_6O_3 = C_6H_{12}O_6$ [2]). Die eine dieser beiden Akrosen läßt sich aus dem Gemisch mittels Phenylhydrazin isolieren, mit dem sie im Gegensatz zur anderen Akrose ein schwer lösliches Osazon bildet. Man erhält so ein Phenylakrosazon, welches, abgesehen von seiner optischen Inaktivität, dem Phenylglykosazon täuschend ähnlich ist.

Um das Phenylakrosazon in die Akrose zurückzuverwandeln, wird es nach der oben mitgeteilten Methode mittels rauchender Salzsäure zersetzt und das hierdurch entstehende Oson (Akroson) durch nascierenden Wasserstoff in die Akrose übergeführt. Die so regenerierte Akrose ist aber nichts anderes als inaktiver Fruchtzucker. Dies kann nicht auffallen, da nach den bisherigen Erfahrungen bei künstlichen Synthesen organischer Verbindungen, welche ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, stets eine inaktive Substanz erhalten worden ist, welche sich als die Kombination von zwei optisch entgegengesetzten Verbindungen herausgestellt hat [3]). Von den beiden entgegengesetzt drehenden Fruchtzuckern ist in der Natur nur die links drehende Modifikation, die sogenannte Lävulose zu finden.

Eine wäßrige Lösung der synthetischen Akrose (des inaktiven Fruchtzuckers) gerät durch Hefe nach kurzer Zeit in lebhafte Gärung, welche nach 1—2 Tagen beendet ist. Die vorher inaktive Flüssigkeit dreht nunmehr stark nach rechts. Sie enthält lediglich den in der Natur nicht vorhandenen rechts drehenden Fruchtzucker, welcher von der Hefe übrig gelassen wurde, während der natürliche, links drehende Fruchtzucker (die Lävulose) durch die Hefe zerstört ist. Dieses Resultat war

---

1) Um diesen fundamentalen Versuch anzustellen, löst man 10 g Glycerin und 35 g krystallisierter Soda in 60 g warmem Wasser, kühlt auf Zimmertemperatur und gießt unter einem gut ventilierten Abzug 15 g Brom hinzu. Dasselbe löst sich beim Umschütteln, und sofort beginnt die Entwickelung von Kohlensäure. Die Reaktion ist zwar erst nach $^1/_2$ Stunde beendet, aber schon nach 2 Minuten läßt sich die Entstehung der Glycerosen beweisen. Man nimmt eine Probe der Flüssigkeit, übersättigt sie zur Zerstörung der unterbromigen Säure mit schwefliger Säure und fügt dann, nach dem Uebersättigen mit Alkali, Fehling'sche Lösung hinzu. Beim Erwärmen erfolgt jetzt Trübung und Abscheidung von Kupferoxydul.

2) Die Akrosen sind auch durch die Einwirkung von Baryt auf Akroleïnbromid gewonnen worden, woher sich ihre Bezeichnung erklärt:

$$2 . CH_2Br - CHBr - C{H \atop O} + 2 Ba{OH \atop OH} = 2 BaBr_2 + C_6H_{12}O_6.$$

3) E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 23, 1890, S. 2623.

nach längst bekannten Untersuchungen von PASTEUR [1]) zu erwarten. Denn wie bereits auf S. 25 angedeutet wurde, verwenden die Gärungserreger in derartigen Fällen von den beiden entgegengesetzt drehenden Komponenten der inaktiven Substanz nur diejenige für ihre Ernährung, an welche sie durch ihre Vergangenheit gewöhnt sind, während die andere Komponente, welche den Pilzen weniger zusagt, übrig bleibt. Auf diesem Wege läßt sich demnach ein Zucker, welcher mit einem der natürlichen Zucker völlig identisch wäre, nicht gewinnen.

Zur Ueberführung synthetisch dargestellter inaktiver Substanzen in optisch aktive stehen allerdings, außer der Vergärung, noch zwei andere Wege offen, nämlich die mechanische Auslese der Krystalle, wie sie PASTEUR zur Trennung der beiden Weinsäuren verwandte, sowie die fraktionierte Krystallisation. Allein diese beiden Methoden sind nur für besonders gut krystallisierende Stoffe geeignet und versagen bei den Zuckern gänzlich.

Bei der Reduktion der synthetisch dargestellten Akrose (des inaktiven Fruchtzuckers) mittels Natriumamalgam und Wasser resultiert der entsprechende, inaktive 6-wertige Alkohol, der sogenannte Akrit, der nichts anderes vorstellt, als die inaktive Form des Mannits [2]).

Oxydiert man diesen inaktiven Mannit vorsichtig mittels Salpetersäure, so erhält man nicht wieder sein Keton, den inaktiven Fruchtzucker, sondern sein Aldehyd, die inaktive Mannose. Durch Hefegärung bleibt von derselben indessen nur die links drehende Komponente übrig, während die in der Natur vorkommende rechts drehende Mannose vergärt, gerade so, wie vorher der natürliche Fruchtzucker (die Lävulose).

Läßt man aber auf die inaktive Mannose Bromwasser einwirken, so erhält man durch Oxydation inaktive Mannonsäure, welche schön krystallisierende Salze bildet. Von diesen ist besonders das Strychnin- und das Morphinsalz zur fraktionierten Krystallisation geeignet, wodurch die inaktiven mannonsauren Salze in eine rechts und links drehende Modifikation getrennt werden. Setzt man die beiden Mannonsäuren aus ihren Salzen in Freiheit, so läßt sich aus ihnen durch Reduktion sowohl links, als auch rechts drehende Mannose gewinnen. **Die rechts drehende Modifikation ist mit der natürlichen Mannose identisch.**

Führt man weiter die synthetisch dargestellte oder natürliche rechts drehende Mannose mittels Phenylhydrazin in ihr Osazon über und dieses durch Spaltung mittels Salzsäure in das Oson, so geht bei der folgenden Reduktion des letzteren durch eine Umlagerung der Atome die Aldehyd- in die Ketongruppe über, und man gewinnt links drehenden **Fruchtzucker, welcher der natürlichen Lävulose völlig entspricht.**

Endlich gelang auch die Synthese des Traubenzuckers: Oxydiert man künstliche oder natürliche (rechts drehende) Mannose mittels Bromwasser, so entsteht rechts drehende Mannonsäure. Diese geht beim Erhitzen mit Chinolin auf 140° in die ihr isomere, rechts drehende Glykon-

---

1) PASTEUR, Compt. rend., Bd. 46, 1858, S. 615 und Bd. 51, 1860, S. 298, Bd. 56, 1863, S. 416.

2) Daß die mitgeteilten Operationen keineswegs glatt verlaufen, vielmehr von zahlreichen Nebenreaktionen begleitet sind, geht daraus hervor, daß zur Darstellung von 0,2 g Akrit nicht weniger als ein 1 k Glycerin erforderlich ist.

säure über, welche man nur mittels nascierenden Wasserstoffs zu reduzieren braucht, um rechts drehenden Traubenzucker zu erhalten, welcher von dem natürlichen nicht zu unterscheiden ist.

Von den hauptsächlichen natürlichen Zuckern ist demnach nur die Galaktose noch nicht künstlich dargestellt. Da man indessen imstande ist, alle bekannten Glieder der Dulcitgruppe, also die Galaktose, Galaktonsäure, Schleimsäure und schließlich den Dulcit gegenseitig ineinander überzuführen, würde es genügen, nur eine von diesen Verbindungen künstlich darzustellen, um die Synthese aller zu verwirklichen [1]).

Durch die mehrfachen in den Zuckermolekülen vorhandenen asymmetrischen Kohlenstoffatome und ferner durch die Möglichkeit des Ersatzes der Aldehyd- durch die Ketongruppe ist die Existenz einer sehr großen Anzahl von einfachen Zuckern theoretisch denkbar, welche in erster Linie nach ihrer Struktur in Aldosen und Ketosen unterschieden werden. Sicher bekannt, zum Teil auch eingehend untersucht, sind von diesen Zuckern etwa 12, während noch eine bei weitem größere Zahl aus den natürlichen Glykosiden durch Abspaltung mittels siedender Schwefelsäure gewonnen wurde, welche indessen, zum Teil wenigstens, mit schon bekannten Zuckern identisch sein dürften.

Außer den vier erwähnten natürlichen Zuckern und einer größeren Anzahl künstlich dargestellter, welche in der Natur nicht vorkommen, sind sicher Zucker eigener Art die links drehende Sorbinose in dem Saft der Vogelbeeren, und ferner die sogenannte Rhamnohexose, welche durch Zersetzung des Glykosids Quercitrin gewonnen wird.

Von den nächsten Abkömmlingen der einfachen Zucker ist physiologisch von besonderer Bedeutung die bereits mehrfach besprochene Amidoglykose oder das Glykosamin, $C_6H_{11}O_5.NH_2$, welches durch Zersetzung des Chitins und des Chondroïtins erhalten wurde. Durch salpetrige Säure läßt sich das Glykosamin in Traubenzucker überführen:

$$C_6H_{11}O_5.NH_2 + NOOH = C_6H_{12}O_6 + N_2 + H_2O.$$

Sämtliche einfachen Zucker sind der Glykosaminbildung fähig, wenn man die betreffenden Osazone direkt mit reduzierenden Mitteln behandelt:

$$\underset{\text{Phenylglykosazon}}{C_6H_{10}O_4(N_2H.C_6H_5)_2} + H_2O + H_4 = \underset{\text{Glykosamin}}{C_6H_{11}O_5.NH_2} + \underset{\text{Phenylhydrazin}}{NH_2-NH.C_6H_5} + \underset{\text{Anilin}}{NH_2.C_6H_5}.$$

Die Ueberführung der Osazone in Glykosamine und deren nachträgliche Behandlung mit salpetriger Säure bietet also auch einen Weg, um die Zucker aus ihren Osazonen zu regenerieren. Diese Methode ist indessen nur in wenigen Fällen verwendet worden, weil die Glykosamine schlecht krystallisieren und daher aus den Lösungen nur schwer zu isolieren sind [2]).

Disaccharide (Hexobiosen).

Sie sind anhydrische Vereinigungen zweier Moleküle der einfachen Zucker, und ihre empirische Formel ist daher

$$C_{12}H_{22}O_{11} (C_6H_{12}O_6 + C_6H_{12}O_6 - H_2O).$$

---

1) E. Fischer und J. Hertz, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 25, 1892, S. 1249.

2) Vergl. hierüber die Untersuchungen von E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 19, 1886, S. 1920 sowie von E. Fischer und Julius Tafel, Ber. der Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 20, 1887, S. 2569.

Zu den Disacchariden gehören besonders:
der Rohrzucker (Saccharose),
der Milchzucker (Laktose),
der Malzzucker (Maltose, Ptyalose).

Und zwar besteht der Rohrzucker aus der Vereinigung von 1 Molekül Dextrose und 1 Molekül Lävulose,

der Milchzucker aus der Vereinigung von 1 Molekül Dextrose und 1 Molekül Galaktose und

der Malzzucker aus der Vereinigung von 2 Molekülen Dextrose.

Die Disaccharide besitzen ganz ähnliche Lösungsverhältnisse wie die einfachen Zucker. Sie sind wie letztere optisch aktiv, krystallisieren und diffundieren. Sie schmecken im allgemeinen süßer, als die einfachen Zucker.

Mit Basen verbinden sich die Disaccharide, gleich den einfachen Zuckern, zu Saccharaten, mit Phenylhydrazin zu Hydrazonen und Osazonen. Das Laktosazon schmilzt bei 200°, das Maltosazon bei 206°, das Osazon des Rohrzuckers dagegen unterscheidet sich nicht vom Glykosazon.

Die Disaccharide geben beim trockenen Erhitzen wie die Monosaccharide braunes Karamel und werden beim Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure oder Laugen unter Braunfärbung zersetzt.

Ferner reduzieren auch die Doppelzucker in alkalischen Flüssigkeiten Metalloxyde. Eine bemerkenswerte Ausnahme bildet jedoch der Rohrzucker, welcher nicht reduziert, wohl infolge einer eigentümlich geschützten Lage seiner Aldehyd- und Ketongruppe.

Spezielle Reaktionen der Disaccharide. Durch gespannte Wasserdämpfe, durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren und durch gewisse Fermente werden die Disaccharide unter Wasseraufnahme zersetzt, wobei die betreffenden Monosaccharide entstehen:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O = 2\,C_6H_{12}O_6.$$

Diese Spaltung der Doppelzucker unter Wasseraufnahme wird Invertierung (Inversion) genannt, ein Ausdruck, welcher eigentlich nur für den Rohrzucker bezeichnend ist, der bei seiner Invertierung in ein Gemisch von Dextrose und Lävulose (den sogenannten Invertzucker) zerfällt. Da nämlich die Lävulose stärker links dreht, als die Dextrose rechts, dreht auch das aus gleichen Teilen der beiden Zucker bestehende Gemisch das polarisierte Licht nach links, wodurch eine Umkehrung (Inversion) der ursprünglichen Wirkung des Rohrzuckers eintritt. Es ist klar, daß die Unfähigkeit des Rohrzuckers, alkalische Metallsalzlösungen zu reduzieren, nach der Invertierung ihm nicht mehr eigen ist.

Die Disaccharide sind den Gärungsprozessen, welche durch gewisse Fermentorganismen zustande kommen, nicht unmittelbar zugänglich, wie die einfachen Zucker, sondern erst nach ihrer Invertierung. Diese Spaltung in die Monosaccharide bringen die Mikroben wenigstens teilweise dadurch zu wege, daß sie invertierende Fermente absondern, welche ihre Gärung vorbereiten. Gegen das invertierende Ferment der Hefearten ist von den Disacchariden nur der Milchzucker resistent[1]), während die Kefirpilze gerade diesen Zucker leicht zu invertieren ver-

---

1) Fitz, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 11, 1878, S. 45 sowie C. Voit u. Lusk, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 281.

mögen, um dann ihre eigentümliche Alkohol-Milchsäuregärung folgen zu lassen.

Andererseits zerfällt, im Gegensatz zu allen übrigen Disacchariden, gerade der Milchzucker sehr leicht in seine Komponenten und weiter in Milchsäure, wenn er der Einwirkung des Bacterium lactis unterliegt.

Außer den Disacchariden kennen wir auch eine Kombination von Dextrose, Lävulose und Galaktose in einem Molekül. Es entsteht in diesem Falle ein Trisaccharid (eine Hexotriose), die sogenannte Raffinose [1]). Sie besitzt die Formel

$$C_{18}H_{32}O_{16}(C_{12}H_{22}O_{11} + C_6H_{12}O_6 - H_2O).$$

Die Raffinose ist gefunden worden in der Gerste, in der Eucalyptus-Manna und in den Baumwollensamen. Ferner bildet sie einen nie fehlenden Bestandteil des Rübensaftes. Dieser eigentümliche Zucker verhält sich dem Rohrzucker sehr ähnlich, indem auch er direkt weder Fehlingsche Lösung reduziert, noch gärungsfähig ist, beide Eigenschaften aber nach seiner Invertierung erlangt.

Eine künstliche Synthese der aufgeführten komplexen Zucker ist trotz mehrfacher Versuche bisher nicht geglückt, dagegen gelang es Musculus und A. Meyer [2]), aus Traubenzucker durch Wasserentziehung ein dextrinartiges Polysaccharid zu erhalten.

Polysaccharide.

Sie sind, wie die Disaccharide, als Anhydride von Monosacchariden zu betrachten, nur entstehen sie aus der Vereinigung vieler Moleküle der einfachen Zucker und haben ein sehr hohes, offenbar aber nicht gleich großes Molekulargewicht.

Die allgemeine Formel der Polysaccharide ist $(C_6H_{10}O_5)$ x. Die Molekulargrößen der verschiedenen Polysaccharide konnten noch nicht mit Sicherheit ermittelt werden. Zu ihrer Feststellung hat man, wie bei den Eiweißstoffen, in neuester Zeit begonnen, die kryoskopische Methode zu verwenden. Sabanejeff bestimmte das Molekulargewicht des reinen, lufttrocknen Glykogens aus der Gefrierpunktsdepression zu 1625. Nach dieser Zahl würde die Formel des Glykogens $(C_6H_{10}O_5)_{10}$ sein, da sich aus dieser Formel das Molekulargewicht zu 1620 berechnet [3]).

Die hauptsächlichen Glieder der Polysaccharide sind:

die vegetabilische Stärke (Amylum),
die tierische Stärke (Glykogen),
die Dextrine,
die Cellulose,
die Reservecellulose,
die Gummiarten,
das Inulin.

---

1) Loiseau, Compt. rend., Bd. 82, 1876, S. 1058 und Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 9, S. 732. Eine Zusammenstellung der älteren Litteratur findet sich bei Scheibler: Beitrag zur Kenntnis der Melitriose (Raffinose) etc., Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 19, 1886, S. 2868.

2) Musculus und A. Meyer, Dextrin aus Traubenzucker, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 122.

3) Sabanejeff, Kryoskopische Untersuchungen der Kolloïde, Chem. Centralblatt, 1891, S. 10.

Die Polysaccharide sind geschmacklose, amorphe, in Alkohol und Aether ganz unlösliche, mit Ausnahme der Cellulose in Wasser mehr oder weniger leicht lösliche Stoffe, von welchen die höheren Glieder (Stärke, Glykogen) opalisierende Lösungen bilden. Die wäßrigen Lösungen der Polysaccharide sind optisch aktiv und diffundieren im allgemeinen nicht durch künstliches Pergament. Daher werden diese Kohlehydrate auch Saccharo-Kolloïde genannt. Die in Wasser gelösten Substanzen lassen sich durch Sättigung der Flüssigkeiten mit Salzen ausscheiden. Besonders wirksam ist in dieser Beziehung, wie bei den Proteïnsubstanzen, so auch hier das Ammoniumsulfat [1]). Die Polysaccharide sind völlig indifferent und gehen weder mit Basen, noch mit Phenylhydrazin Verbindungen ein. Auch vermögen sie Metalloxyde in alkalischen Flüssigkeiten nicht zu reduzieren, falls man nicht durch allzu langes Kochen in Fehling'scher Lösung eine teilweise Hydratation herbeiführt.

Reaktionen der Polysaccharide: Durch Hydratation, welche durch Behandlung mit hochgespannten Wasserdämpfen oder durch Enzymwirkung, am einfachsten aber durch kurz dauerndes Kochen mit verdünnten Mineralsäuren erreicht wird, entstehen aus allen Polysacchariden die entsprechenden Monosaccharide. Und zwar resultiert Dextrose bei der Hydrolyse der Stärke, des Glykogens und der gewöhnlichen Cellulose, Lävulose bei der Zersetzung des Inulins, Mannose bei der Hydrolyse der Reservecellulose. Endlich ist Galaktose bei der hydrolytischen Spaltung vieler Gummiarten gewonnen worden.

Eine besondere Stellung nehmen unter den Polysacchariden die Dextrine ein. Sie besitzen offenbar eine geringere Molekulargröße, als alle übrigen Stoffe dieser Gruppe. Diese Annahme wird wahrscheinlich, weil die Dextrine am leichtesten löslich und bereits ein wenig diffusibel sind [2]), sowie als Zwischenglieder bei der hydrolytischen Spaltung aller übrigen Polysaccharide auftreten. Kocht man Stärkelösung mit verdünnter Schwefelsäure, so erhält man zunächst Erythrodextrin, welches mit Jodlösung eine Rotfärbung giebt, hierauf Achroodextrin, welches durch Jod nicht mehr gefärbt wird, wohl aber noch durch starken Alkohol fällbar ist. Das Achroodextrin geht aus dem Erythrodextrin durch eine weitere Spaltung des Moleküls hervor. Aus dem Achroodextrin soll sich ferner nach mehreren Beobachtungen eine eigentümliche Dextrinmodifikation bilden, welche sich von dem Achroodextrin namentlich durch seinen spezifischen Drehungsexponenten unterscheidet. Es ist Maltodextrin genannt worden. Erst das Maltodextrin zerfällt endlich glattauf in Traubenzucker. Will man die Spaltung der Stärke mit der Bildung der Dextrine abschließen, so kann dies erreicht werden durch sehr kurze Einwirkung gespannter Wasserdämpfe von 150—160°. Ferner erhält man die Dextrine durch gelindes Rösten der Stärke bei 110°, wobei letztere ebenso wie das Glykogen [3]) in kleine Moleküle zerfällt. Daher finden sich die Dextrine im Bier und in der Brotkruste.

Mit Jod geben die meisten Polysaccharide charakteristische Färbungen. Stärke wird intensiv blau, Glykogen mahagonibraun und das

---

1) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 279. Vergl. auch die ausführliche Abhandlung von O. Nasse u. A. Krüger, Ueber das Aussalzen der Eiweißkörper und anderer kolloïder Substanzen, Pflüger's Arch., Bd 4, 1887, S. 504.

2) Musculus u. A. Meyer, Bull. soc. chim., Bd. 35, S. 370.

3) Vergl. Sabanejeff, a. a. O.

Erythrodextrin rot. Bei der Anstellung der Jodreaktion ist die gleichzeitige Gegenwart von Jodwasserstoffsäure vorteilhaft [1]). Man benutzt deshalb als Reagens eine Lösung von Jod in Jodkalium und säuert schwach mit Schwefelsäure an. Diese Jodverbindungen sind wenig beständig. Schon beim Erwärmen tritt ihre Dissoziation ein, und die Farbe verschwindet, um beim Erkalten wieder zu erscheinen, falls man nicht durch zu starkes Kochen das Jod zum Entweichen brachte. Auch thioschwefelsaures Natron zerstört die Jodstärke sofort, weil das Jod hierdurch der Stärkeverbindung entzogen und an Natrium gebunden wird.

Der Hefegärung sind alle Polysaccharide unzugänglich. Dennoch kann durch die Einwirkung gewisser Mucorarten auf Stärke oder Glykogen Alkohol entstehen, nachdem von den Mikroben zuvor Dextrine und Traubenzucker gebildet wurden. Auch das Bacterium lactis wirkt auf Stärke ein, welche zunächst in Dextrine, dann in Traubenzucker und endlich in Milchsäure gespalten wird. Die Cellulose ist gegen bakterielle Einwirkung bedeutend widerstandsfähiger, dennoch unterliegt auch dieses Kohlehydrat unter gewissen Umständen derartigen Zersetzungen.

Vorkommen der einzelnen Kohlehydrate [2]).

Von Polysacchariden finden sich in den Pflanzen:

Die Stärke. Sie erfüllt die Nahrungsreservoirs der Pflanzen und findet sich daher in den Getreidekörnern, perennierenden Wurzeln, Knollen, Zwiebeln und in den Markstrahlen der Bäume während des Winters. Die Stärke bildet daselbst längliche oder runde Körner, welche mikroskopisch eine konzentrische Schichtung zeigen. Die Hülle dieser Körner wird als Stärkecellulose bezeichnet und ist in Wasser bei jeder Temperatur unlöslich. Der Inhalt der Stärkekörner dagegen, die sogenannte Stärkegranulose, geht beim Erhitzen mit Wasser unter Sprengung der Cellulosehüllen, wahrscheinlich durch eine Hydratbildung, in Lösung. Es entsteht so die lösliche Stärke oder das Amidulin.

Die Cellulose bildet die Membranen der Pflanzenzellen. Auch die Baumwolle besteht aus Cellulose in mehr oder weniger reiner Form. Ferner ist bemerkenswert, das auch bei Tieren Cellulose vorkommt. Sie findet sich im Mantel der Tunicaten und vielleicht auch bei anderen Tierklassen [3]). Die Cellulose ist von allen Polysacchariden durch ihre Unlöslichkeit ausgezeichnet. Sie löst sich nur in sehr konzentrierten Mineralsäuren unter Bildung von Hydrocellulose und Dextrinen, sowie in Schweizer's Reagens. Man erhält letzteres durch Auflösung eines mittels wenig Natronlauge erhaltenen Kupferhydroxydniederschlages in starkem Ammoniak. Aus dieser Lösung wird die Cellulose durch Uebersättigung mit Säuren oder durch viel Wasser gefällt. Tränkt man Cellulose mit Jod in Jodkalium, fügt konzentrierte Schwefelsäure hinzu und entfernt dieselbe schnell durch Auswaschen, so findet man die

1) F. Mylius, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 20, 1887, S. 688.

2) Eine ausführliche Beschreibung der Kohlehydrate nebst Litteraturangaben findet sich in Tollens' Handbuch der Kohlehydrate, Breslau 1888.

3) Vergl. H. Ambronn, Cellulose-Reaktion bei Arthropoden und Mollusken, Mitteil. aus der Zool. Station zu Neapel, Bd. 9, S. 475 und Pflüger's Arch., Bd. 44, S. 391.

Cellulose blau gefärbt. Mäßig konzentrierte Schwefelsäure (2 Vol. Schwefelsäure und 1 Vol. Wasser) verwandelt die Cellulose in Hydrocellulose oder Amyloïd. Zieht man Filtrierpapier durch eine derartig vorbereitete Säure und giebt dasselbe unmittelbar darauf zur Entfernung, beziehungsweise Verdünnung der Säure in Wasser, so findet man das Papier durch Verkittung der Papierfasern in eine homogene Membran, in künstliches Pergament verwandelt [1]). Als Umwandelungsprodukte der Cellulose müssen das Holz (Lignin) und der Kork betrachtet werden. Der Holzstoff zeigt beim Zusammentreffen mit einer Lösung von Phloroglucin in konz. Salzsäure eine schöne Rotfärbung, mit Hilfe deren man den sog. Holzschliff im Papier entdecken kann.

Die Gummiarten finden sich als durchsichtige Substanzen in den Pflanzen sehr verbreitet, sie geben mit Wasser gut klebende Lösungen. Große Mengen dieser Stoffe enthalten die Akaziaarten, aus welchen das Gummi arabicum gewonnen wird. Auch das Agar-Agar gehört hierher, es stammt aus ostasiatischen Seealgen.

Das Inulin vertritt die Stärke in den Wurzeln der Georginen und vielen Compositen. Es ist das einzige Polysaccharid, welches leicht in krystalloïder Form zu erhalten ist, nämlich in sehr kleinen, das Licht polarisierenden Sphärokrystallen. Das Inulin wird vom Diabetiker als Nahrungsmittel vollkommen ausgenutzt [2]) und findet daher zur Herstellung von Inulin-Brot Verwendung.

Von Disacchariden findet sich im Pflanzenreich:

Rohrzucker. Er ist der gewöhnliche Speisezucker. In bedeutender Menge findet er sich nur in der Zuckerrübe, im Zuckerrohr und in der Zuckerhirse, in geringer Menge dagegen in den meisten Pflanzen.

Maltose entsteht aus der Stärke beim Keimen des Getreides durch die Einwirkung der Diastase.

Von den einfachen Zuckern kommen als solche in den Pflanzen vor:

Die Dextrose und die Lävulose. Beide finden sich neben sehr wenig Rohrzucker, meist in äquivalenter Menge, im Saft der meisten süßen Früchte und bilden den Hauptbestandteil des Honigs. Die Dextrose findet sich ferner mit anderen Kohlenstoffverbindungen vereint in vielen Glykosiden (Amygdalin, Aeskulin, Arbutin, Koniferin, Digitalin, Phloridzin, Salicin, Helicin, Saponin etc.).

Von Kohlehydraten kommen im Tierkörper vor:

Das Glykogen. Es wird im tierischen Organismus selbst gebildet und ist ein geringer, aber konstanter Bestandteil des tierischen Protoplasmas. Es findet sich daher in fast allen Geweben des Tierkörpers. Auch in vielen Pilzen ist es gefunden worden [3]), so in der

1) Vergl. Guignet, Compt. rend., Bd. 108, 1889, S. 1258.

2) Külz, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes, Marburg 1874, S. 130. Worm-Müller, Pflüger's Arch., Bd. 34, 1884, S. 576 und Bd. 36, 1885, S. 172. F. Hofmeister, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 25, 1889, S. 240.

3) W. Kühne, Lehrbuch der physiol. Chem., 1868, S. 334. Reinke u. Rodewald, Studien über das Protoplasma, Berlin 1881, S. 34, 54 u. 169. Errera, L'épiplasme des ascomycètes et le glycogène des végetaux, Thèse de Bruxelles 1882 u. Bulletins de l'Acad. de Belg., Bd. 4, No. 11, S. 451.

Trüffel, im Mucor Mucedo, in der Hefe, im Plasmodium der Myxomyceten. In größerer Menge läßt es sich aus den Leber- und Muskelzellen isolieren[1]). Besonders reich sind von allen Tieren die Mollusken an Glykogen, von denen manche bis 14 Proz. der Trockensubstanz an diesem Kohlehydrat enthalten[2]). In den embryonalen Geweben ist das Glykogen ebenfalls sehr verbreitet[3]) und ist überhaupt ein Bestandteil aller Gewebe, in denen eine lebhafte Zellneubildung und Zellentwickelung stattfindet. Deshalb findet es sich auch in pathologischen Neubildungen[4]), wenn sich dieselben schnell entwickeln.

Zur Darstellung des Glykogens aus tierischen Teilen[5]) werden dieselben in kleine Stücke zerschnitten und unmittelbar in siedendes Wasser gegeben, da man beim Liegenlassen der Organe einen Verlust an Glykogen erfahren würde, welches sich unter diesen Umständen leicht in Zucker umsetzt. Die Flüssigkeit wird einige Minuten gekocht und das Wasserextrakt in ein Becherglas abgegossen. Man zerreibt sodann die zurückgebliebenen gekochten Organstückchen in einer Reibschale unter Zusatz von Sand oder Glaspulver zu einem feinen Brei, welcher noch einmal zu dem wäßrigen Extrakt gegeben und ausgekocht wird. Hierauf wird zunächst durch Leinwand filtriert und mit etwas warmem Wasser nachgewaschen. Nach dem Konzentrieren der noch einmal durch Papier filtrierten opalisierenden Flüssigkeit auf dem Wasserbade, werden die etwa noch vorhandenen Proteïnstoffe, namentlich der Leim, durch abwechselnden tropfenweisen Zusatz von Jodquecksilber-Jodkalium und Salzsäure ausgefällt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und das Glykogen durch einen Ueberschuß von Alkohol gefällt, wobei das Jodquecksilber-Jodkalium in Lösung bleibt. Nach dem gehörigen Auswaschen mit absolutem Alkohol und endlich mit Aether wird das Glykogen im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet. Will man das Glykogen aus Muskeln isolieren, so empfiehlt es sich, diese vorher mit verdünnter Kalilauge (etwa 2 Proz.) während einer Reihe von Stunden zu zerkochen, um sämtliches Glykogen in Lösung zu bringen. Nach dem Neutralisieren mittels Salzsäure verfährt man zur Abscheidung des Glykogens aus der Flüssigkeit wie vorher. Eine andere Methode der Glykogengewinnung, mit Hilfe der Trichloressigsäure, wurde bereits oben mitgeteilt.

---

1) Cl. Bernard, Compt. rend., Bd. 44, 1857, S. 578 u. 1325, Bd. 48, S. 77, 763 u. 784. Hensen, Virchow's Arch., Bd. 11, 1857, S. 395. In den Muskeln wurde das Glykogen aufgefunden von Cl. Bernard (Comptes rend., Bd. 48, 1859, S. 683) und O. Nasse (Pflüger's Archiv, Bd. 2, 1869, S. 97).

2) Bizio, Zeitschr. f. Chem., 1866, S. 222. Cl. Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie etc., II, 1879. Krukenberg, Vergl. physiol. Studien, II, 1880, S. 52.

3) Cl. Bernard, Leçons de physiol. expérim., Bd. 1, 1855, S. 241, Bd. 4, 1857, S. 444. Salomon, Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1874, S. 738. Moriggia, ebendas., 1875, S. 154. v. Wittich, in Hermann's Handbuch der Physiologie, 1883, Bd. 5, 2, S. 367.

4) W. Kühne, Virchow's Archiv, Bd. 32, S. 536. Sotnitschewski, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 220.

5) Brücke, Sitzungsber. der Wiener Ak., Bd. 63, 1871, S. 214.

6) Külz, Zur quantitativen Bestimmung des Glykogens, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 191.

Dem Glykogen sehr ähnlich sind die bei der Zersetzung der Mucine bezw. Mucoïde entstehenden kolloïden Kohlehydrate: das Achrooglykogen und das tierische Gummi. Vergl. hierüber S. 36 u. 37.

Der Milchzucker ist ein eigentümliches Produkt der Milchdrüsen und findet sich in jeder Milch. Dagegen ist der spezifische Komponent der Laktose, die Galaktose, im freien Zustande weder im Tier- noch im Pflanzenreiche gefunden worden.

Die Maltose bildet sich bei der Verdauung der Stärke und des Glykogens im Darmkanal.

Die Dextrose entsteht ebenfalls bei der Verdauung und gelangt als Nährstoff in die tierischen Säfte. Sie ist daher ein konstanter, aber geringer Bestandteil des Blutes und der Lymphe. Unter pathologischen Verhältnissen findet sie sich auch im Harn.

Drittes Kapitel.

Die Fette, Lecithine und Cholestearine.

Die Fette.

Im Gegensatz zu den Kohlehydraten, bilden die ebenfalls stickstofffreien Fette vorwiegend einen Bestandteil der tierischen Gewebe, während sie in den Pflanzen im allgemeinen zurücktreten. Völlig gereinigt, sind die Fette farblose, geruch- und geschmacklose Substanzen. Alle Fette sind unlöslich in Wasser, auf welchem sie im flüssigen Zustande als leichtere Körper schwimmen. Sie lösen sich nur wenig in kaltem, leicht in heißem Alkohol, um sich beim Erkalten desselben krystallinisch auszuscheiden. Sehr leicht werden alle Fette von Aether und von Benzol gelöst. Da sie verhältnismäßig bedeutend weniger Sauerstoff enthalten, als die Eiweißkörper und die Kohlehydrate, so ist auch ihre Verbrennungswärme oder ihr Wärmewert größer, als der aller übrigen Nahrungsstoffe.

Ihrer chemischen Natur nach sind die Fette zusammengesetzte Ester, das heißt Verbindungen, welche entstanden sind durch die Vereinigung einer Säure mit einem Alkohol unter Austritt von Wasser. Solch ein zusammengesetzter Ester bildet sich z. B. bei der Vereinigung der Essigsäure mit Aethylalkohol:

$$\underset{\text{Essigsäure}}{CH_3.COOH} + \underset{\text{Aethylalkohol}}{C_2H_5.OH} = \underset{\text{Essigsäure-Aethylester}}{CH_3.COO.C_2H_5} + H_2O.$$

In den natürlichen Fetten sind die konstituierenden Säuren gewisse Glieder der normalen Fettsäurereihe $C_nH_{2n}O_2$, nämlich

die Palmitinsäure $C_{16}H_{32}O_2$,
die Stearinsäure $C_{18}H_{36}O_2$ und ferner, quantitativ aber sehr zurücktretend,
die Buttersäure $C_4H_8O_2$,
die Valeriansäure $C_5H_{10}O_2$ und
die Kapronsäure $C_6H_{12}O_2$.

Endlich gehört zu diesen Säuren auch die Oelsäure $C_{18}H_{34}O_2$, welche nicht der normalen Fettsäurereihe angehört, sondern den Fettsäuren mit doppelter Bindung (Akrylsäurereihe), von der allgemeinen Zusammensetzung $C_nH_{2n-2}O_2$.

Diese einbasischen Säuren sind mit dem dreiwertigen Alkohol

Glycerin zu neutralen Estern, den sogenannten Triglyceriden, vereinigt, welche als Tripalmitin, Tristearin, Trioleïn, Tributyrin etc. bezeichnet werden.

Die Triglyceride lassen sich auch künstlich darstellen durch Erhitzen von Glycerin mit der betreffenden freien Fettsäure auf 300°:

$$\underset{\text{Palmitinsäure}}{3.C_{16}H_{32}O_2} + \underset{\text{Glycerin}}{\begin{array}{l} CH_2.OH \\ | \\ CH\ .OH \\ | \\ CH_2.OH \end{array}} = \underset{\text{Tripalmitin}}{(C_{16}H_{31}O_2)_3 \begin{array}{l} CH_2 \\ | \\ CH \\ | \\ CH_2 \end{array}} + 3H_2O.$$

Tripalmitin (Schmp. 62°) und Tristearin (Schmp. 71,5°) sind bei gewöhnlicher Temperatur fest, Trioleïn flüssig, so daß der Aggregatzustand der Fettgemische durch das Vorwiegen oder das Zurücktreten der beiden festen Ester bedingt wird. Die festen Fette, die sogenannten Talgarten, bestehen vorwiegend aus Tripalmitin und Tristearin, während die bei gewöhnlicher Temperatur flüssigen Fette, welche als Oele bezeichnet werden, als wesentlichen Bestandteil Trioleïn führen. Letzteres vermag die festen Fette in Lösung zu halten. Die Pflanzenfette sind vorwiegend Oele, auch das Fett der Kaltblüter muß zu diesen gezählt werden.

Durch Behandlung mit gespannten Wasserdämpfen, durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren, namentlich aber mit Laugen, besonders bei Gegenwart von Alkohol, sowie durch gewisse Fermente, werden die Fette unter Aufnahme der Elemente des Wassers zerlegt, indem freie Fettsäuren, beziehungsweise fettsaure Alkalien und Glycerin gebildet werden. Diese Zersetzung der Fette durch Hydratation wird als Verseifung bezeichnet, während man die bei der Verseifung durch freie Basen entstehenden fettsauren Salze Seifen nennt. Von diesen sind die Kali- und Natronseifen in Wasser löslich, während die Seifen der alkalischen Erden (Kalk-, Baryt-, Magnesiaseifen) unlöslich sind. Geschieht die Saponifikation durch Bleioxyd, so wird in Wasser unlösliche Bleiseife (Bleipflaster) gewonnen. Die in Wasser löslichen Seifen lassen sich durch Sättigung ihrer verdünnten Lösungen mit Salzen (Kochsalz, Ammoniumsulfat) aussalzen. Setzt man zu den Seifenlösungen eine Mineralsäure, so werden die Seifen zersetzt, und die freien Fettsäuren scheiden sich als in Wasser unlösliche Krystallmassen ab.

Um aus einem Fettgemisch die einzelnen Fettsäuren zu isolieren, verseift man mit alkoholischer Kalilauge, verjagt den Alkohol und fällt die Fettsäuren mit Bleiacetat. Von den Bleiseifen ist nur das ölsaure Blei in Aether löslich. Die nach dem Extrahieren mit Aether rückständigen Bleiseifen werden auf dem Wasserbade durch Eindampfen mit Soda zersetzt und so wieder in Natronseifen übergeführt, welche mittels siedenden Alkohols aus dem Bleicarbonat ausgezogen und in wässrige Lösung gebracht, durch verdünnte Schwefelsäure gefällt werden können. Zur Trennung der Palmitin- und der Stearinsäure dient am besten die fraktionierte Destillation im luftverdünnten Raum unter einem Druck von 100 mm Quecksilber. Unter diesen Bedingungen siedet die Stearinsäure unzersetzt bei etwa 287°, während die Palmitinsäure schon bei 268° übergeht[1]). Ferner kann die Trennung beider Säuren durch

---

1) Zander, Ann. d. Chem. u. Pharm. 224, S. 56 und Krafft, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 15, 1882, S. 1687.

fraktionierte Fällung ihrer Bleiseifen aus einer wässrigen Lösung der Natronseifen oder aus einer alkoholischen Lösung der freien Fettsäuren bewirkt werden, wobei das Gesetz herrscht, daß die kohlenstoffreichste Säure, also die Stearinsäure, stets zuerst ausgefällt wird. Aus ihren Bleiseifen sind dann die freien Fettsäuren durch Schütteln mit Salzsäure und Aether leicht abzuscheiden. Zur fraktionierten Fällung bereitet man 4—5 Fraktionen, wobei ein Verlust nicht zu vermeiden ist, da wenigstens eine Fraktion ein Gemisch beider Bleisalze enthält, dessen Charakter bei der Schmelzpunktbestimmung der freien Säuren (Palmitinsäure 60°, Stearinsäure 68°) erkannt wird. Auch die Lösung des ölsauren Bleies in Aether zersetzt man durch Schütteln mit salzsäure- oder schwefelsäurehaltigem Wasser. Nach der Isolierung der ätherischen Lösung im Scheidetrichter und dem Abdunsten derselben, besteht der Rückstand aus reiner Oelsäure.

Die Oelsäure ist bei gewöhnlicher Temperatur eine wasserhelle, farblose Flüssigkeit, welche bei +14° C schmilzt. Bei einem Druck von 70 mm Quecksilber liegt ihr Siedepunkt bei 223°[1]). Beim Erhitzen mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor auf 210° nimmt die Oelsäure zwei Wasserstoffatome auf und wird zu Stearinsäure reduziert. Behandelt man Oelsäure mit salpetriger Säure in statu nascendi, so erstarrt sie bei Zimmertemperatur nach kurzer Zeit, weil sie hierdurch in eine ihr isomere Säure, die sogenannte Elaïdinsäure, übergeführt wird. Letztere gehört demnach ebenfalls zu den ungesättigten Fettsäuren mit doppelter Bindung, schmilzt aber erst bei 45—47° C. Auch das flüssige Trioleïn wird durch salpetrige Säure in festes Elaïdin übergeführt. Da die Glyceride der anderen Fettsäuren hierbei nicht verändert werden, kann man diese Reaktion (Elaïdinprobe) zum Nachweis von Oelsäure in Fettgemischen verwenden. Man schüttelt zu diesem Behufe 3—5 Teile Oel oder geschmolzenes Fett mit 1 Teil Salpetersäure, fügt hierauf einige Tropfen Natriumnitritlösung hinzu, schüttelt durch und läßt in kaltem Wasser stehen. Je nach dem Oelsäuregehalt eines Oels erstarrt dasselbe früher oder später. Ferner zeigen hiernach alle Fettgemische, welche Oelsäure enthalten, einen anderen Schmelzpunkt als vorher.

Zur Erkennung der Fette dient namentlich ihre Löslichkeit in Aether, wodurch sie sich aus tierischen Flüssigkeiten und Geweben extrahieren und nach dem Verdunsten des Aethers isolieren lassen. In Aether gehen allerdings auch freie Fettsäuren und Cholestearine über, aber dieselben geben nicht die sogenannte Akroleïnprobe, welche den Fetten infolge ihrer Beziehung zum Glycerin zukommt. Erhitzt man nämlich Fette für sich oder noch besser mit wasserentziehenden Mitteln, wie wasserfreier Phosphorsäure oder Kaliumbisulfat, so entsteht aus dem Glycerin Akroleïn, an seinem eigentümlichen, widerlichen Geruch erkennbar:

$$C_3H_5(OH)_3 - 2H_2O = CH_2 = CH - C{\overset{H}{\underset{O}{}}}.$$

Glycerin Akroleïn

Ferner lösen sich die Cholestearine nicht in siedenden Alkalilaugen, wodurch die Fette verseift und in wasserlösliche Verbindungen übergeführt werden.

---

1) Krafft und Nördlechen, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 22, 1889, S. 819.

Vorkommen der Fette. Die Fette sind besonders im sogenannten Fettgewebe des Tierkörpers abgelagert, welches im Organismus überall verbreitet ist, aber in größerer Anhäufung sich im intermuskulären und subkutanen Bindegewebe, im Mesenterium und in dem Knochenmark vorfindet. Die Fettzellen enthalten in ihrer aus Elastin bestehenden Membran, außer Fett und gewissen Farbstoffen, häufig nur minimale Mengen von Protoplasma. Weiter können Fette auch außerhalb des Fettgewebes in fast allen Zellen des tierischen Organismus deponiert werden. Pathologisch werden die Organe häufig mit feinsten Fetttröpfchen infiltriert. Verhältnismäßig reichlich sind die Fette auch in der Milch enthalten. In den Pflanzen ist das Vorkommen der Fette mehr lokalisiert, da sie sich hier in der Regel als Reservestoffe in den Samen finden. Die Fette entstehen durch eine mit Reduktion verbundene Umwandelung aus der Stärke, sowohl in chlorophyllhaltigen, wie in chlorophyllfreien Pflanzen.

Zu den Fetten im weiteren Sinne gehört auch der Walrat, eine Substanz, die sich im Schädel der Pottwale vorfindet. Er ist der Palmitinsäureester des Cetylalkohols oder Aethals $C_{16}H_{33}.OH$, welch letzterer zur Palmitinsäure in demselben Verhältnis steht, wie der Aethylalkohol zur Essigsäure. Ferner muß zu den Fetten das gewöhnliche Bienenwachs gerechnet werden. Es besteht aus den Palmitinsäureestern des Cerotylalkohols $C_{27}H_{55}.OH$ und des Myricylalkohols (Melissylalkohols) $C_{30}H_{61}.OH$. Das chinesische Wachs dagegen ist im wesentlichen der Cerotinsäureester des Cerotylalkohols ($C_{27}H_{55}.OH$), so daß also hier, ebenso wie im Walrat, der Alkohol mit der zugehörigen Säure von gleichem Kohlenstoffgehalt zu einem Ester vereint ist[1]).

Die Farbstoffe der Fettgewebe werden als Lipochrome bezeichnet. Sie bilden eine Gruppe von stickstofffreien gelben oder roten Pigmenten, zu welchen auch die gelben Farbstoffe des Blutserums verschiedener Tiere[2]), der Corpora lutea, der gefärbten Fettkügelchen in der Retina, sowie des Eidotters gehören. Wahrscheinlich muß zu den Lipochromen auch das sogenannte Tetronerythrin gezählt werden, jener Farbstoff, welcher bei vielen Vögeln die runzelige Hautpartie in der nächsten Umgebung der Augen rot färbt[3]). Endlich sind die Fettfarbstoffe auch in den Pflanzen verbreitet. Besonders ist hier das Verhalten des Carotins, des rotgelben Lipochroms der Möhren und Tomaten, studiert worden[4]).

---

1) Angaben über seltener vorkommende Wachsarten finden sich bei C. Liebermann, Ueber das Wachs und die Fette der Cochenille, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 18, 1885, S. 1975.

2) W. Krukenberg, Zur Kenntnis der Serumfarbstoffe, Jenaische Gesellsch. für Medizin u. Naturwissenschaft, 1885.

3) Vergl. Wurm, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie, Bd. 31, 1871, S. 535. Dem Tetronerythrin sehr ähnliche Farbstoffe sind auch bei vielen Wirbellosen, namentlich im Blut derselben, gefunden worden. Vergl. Krukenberg, Centralblatt f. d. med. Wissenschaften, Bd. 1879, S. 705. Mc. Munn, Proc. Roy. Soc. 1883, S. 17. Halliburton, Journ. of Physiol., Bd. 1885, S. 300, wo sich die übrige Litteratur findet.

4) A. Arnaud, Untersuchungen über die Zusammensetzung des Carotins, seine chemische Natur und Formel, Compt. rend., Bd. 102, 1886, S. 1119. Vergl. auch Husemann, Liebig's Ann. f. Chem. u. Pharm., Bd. 107, S. 200.

Seit den Untersuchungen von W. KÜHNE[1]) und R. MALY[2]) ist bekannt, daß sich die Lipochrome leicht von den Fetten isolieren lassen, wenn man letztere verseift. Man giebt zur alkoholischen Fettlösung Lauge und kocht unter Zugeben von Wasser, bis alle Fette in Seifen übergeführt sind. Hierauf verjagt man den Alkohol und salzt die noch warme Flüssigkeit durch Kochsalz aus oder führt noch zweckmäßiger die Natronseifen durch Zusatz von Calciumchlorid in unlösliche Kalkseifen über[3]). Nach dem Erkalten bringt man in jedem Fall den Seifenbrei in einen Scheidetrichter und schüttelt die Lipochrome mit Petroleumäther aus, nach dessen Verdunstung sie im reinen Zustande zurückbleiben. Manche rote Lipochrome lassen sich nur schwer aus den verseiften Fetten durch Petroleumäther ausziehen, dies gelingt erst, wenn man die Seifen durch Mineralsäuren zersetzt hat.

Die gelben Lipochrome zeigen in ätherischer Lösung zwei Absorptionsstreifen im Spektrum, bei *F* und zwischen *F* und *G*, während die roten Pigmente nur den einen Absorptionsstreifen bei *F* erkennen lassen. Die Fettfarbstoffe sind gegen Licht und Luft wenig beständig, namentlich bei höherer Temperatur werden sie unter diesen Einflüssen schnell zerstört. Versetzt man die ätherische Lösung des gelben Lipochroms aus Eidotter (des sog. Luteïns) mit sehr wenig gelber Salpetersäure, so erhält man einen pfirsichroten Farbstoff, während bei der gleichen Behandlung der Chloroformlösung des Luteïns, ein ebenso unbeständiges, tief blaues Pigment entsteht. Das gelbe Liprochom aus den Corpora lutea, sowie das Carotin sind in Krystallen erhalten worden. Letzteres hat nach ARNAUD die Zusammensetzung $C_{26}H_{38}$. Ueber die Konstitution der Fettfarbstoffe ist nichts bekannt.

Die Lecithine.

Sie schließen sich in ihrem Vorkommen den ebenfalls phosphorhaltigen Nukleïnen an und finden sich daher in geringer Menge in jedem tierischen und pflanzlichen Protoplasma, ferner auch, wie die Nukleïne, in der Milch. Einen größeren Anteil bilden sie endlich von der Substanz des Gehirns, der peripheren Nerven und der Eier aller Tiere.

Die Lecithine sind ihrem chemischen Charakter nach den Fetten sehr nahe stehende Stoffe und verhalten sich auch in Bezug auf ihre Lösungsmittel diesen sehr ähnlich, indem sie in Aether, leicht auch in Alkohol löslich sind. In Wasser sind sie unlöslich, quellen aber darin in eigentümlicher Weise auf, indem sie mikroskopisch erkennbare Tropfen und Fäden, sogenannte Myelinformen bilden. Beim Abkühlen ihrer alkoholischen Lösungen krystallisieren die Lecithine in kleinen, zu Warzen formierten Blättchen heraus.

Die Lecithine sind esterartige Verbindungen. Sie entstehen durch die Vereinigung des Cholins, einer organischen, in pflanzlichen[4]) und

1) W KÜHNE, Untersuchungen aus dem physiol. Institut d. Univers. Heidelberg, Bd. 1—4 und in L. Hermann's Handbuch der Physiologie, Bd. 3, S. 235.

2) R. MALY, Monatshefte für Chemie, Bd. 2, 1881, S. 351.

3) Vergl. S. BEIN, Ueber den Nachweis der Dotterfarbstoffe, Ber. der Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 23, 1890, S. 421.

4) Vergl. namentlich E. SCHULZE, Ueber das Vorkommen von Cholin in Keimpflanzen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 365, Bd. 12, 1888, S. 441 und Bd. 17, 1892, S. 204.

tierischen Geweben auch frei vorkommenden Base, mit einer, durch Fettsäureradikale substituierten Glycerinphosphorsäure, wobei Wasser gebildet und abgeschieden wird.

Das Cholin ist eine Ammoniumbase und hat folgende Konstitution: $N\begin{cases}(CH_3)_3\\ CH_2-CH_2.OH\\ OH\end{cases}$ Es ist demnach als Trimethyl-oxäthyl-ammonium-hydroxyd zu bezeichnen. Seine Synthese wurde zuerst von WURTZ[1]) bewerkstelligt und zwar durch direkte Vereinigung von Aethylenoxyd $C_2H_4.O$, Trimethylamin $(CH_3)_3N$ und Wasser.

Die Glycerinphosphorsäure entsteht sehr leicht beim Zusammenbringen von Phosphorsäure mit Glycerin, indem eine Hydroxylgruppe der dreibasischen Phosphorsäure durch den Glycerinrest substituiert wird, während die beiden übrigen Hydroxylgruppen intakt bleiben:

$$\begin{array}{l}CH_2.OH\\ CH\ .\ OH\\ CH_2.O-PO\begin{smallmatrix}OH\\ OH\end{smallmatrix}.\end{array}$$

Substituierte Glycerinphosphorsäuren giebt es mehrere, weil die im Glycerinrest eingetretenen Fettsäureradikale (der Stearin-, Palmitin- und Oelsäure) wechseln können. In den Lecithinen des Tierkörpers scheint vorwiegend Distearyl-glycerinphosphorsäure enthalten zu sein:

$$\begin{array}{l}CH_2\ .\ O-C_{17}H_{35}CO\\ CH\ .\ O-C_{17}H_{35}CO.\\ CH_2.O-PO\begin{smallmatrix}OH\\ OH\end{smallmatrix}\end{array}$$

Das Distearyl-Lecithin würde demnach folgende Konstitution besitzen:

$$\begin{array}{l}CH_2\ .\ O-C_{17}H_{35}CO\\ CH\ .\ O-C_{17}H_{35}CO\\ CH_2.O-\underset{\underset{OH}{|}}{PO}-O.\left.\begin{array}{l}C_2H_4\\ (CH_3)_3\\ HO\end{array}\right\}N\end{array}$$

(Distearyl-glycerinphosphorsaures Cholin.)

Erwärmt man die Lecithine oder lecithinreiche Gewebe, wie das Gehirn, mit Säuren oder Basen, namentlich mit Baryt, so werden die Lecithine unter Hydratation in Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und Cholin verseift. Aber hierbei entsteht leicht auch eine andere, dem Cholin sehr nahe stehende Base, das Neurin, welches im Gegensatz zum Cholin sich als stark giftig erwiesen hat. Diese giftige Base bildet sich auch infolge bakterieller Einwirkung auf Cholin oder Lecithine, doch nur bei genügendem Zutritt von Sauerstoff. Das Neurin ist um zwei Wasserstoffatome und ein Sauerstoffatom ärmer, als das Cholin, und besitzt die Konstitution:

$$N\begin{cases}(CH_3)_3\\ CH=CH_2\\ OH\end{cases}$$

Trimethyl-vinyl-ammoniumhydroxyd.

Auch ein Oxydationsprodukt des Cholins ist bemerkenswerter Weise sehr giftig, es ist dies eine Base, welche durch die Einwirkung von rauchender Salpetersäure auf Cholin entsteht und welche genau die-

1) WURTZ, Ann. Chem. Pharm. Suppl., Bd. 6, 1868, S. 116 u. 197. Vergl. auch BAYER, Ann. Chem. Pharm., Bd. 140, S. 306.

selbe empirische Zusammensetzung besitzt wie das Muskarin, das giftige Alkaloïd des Fliegenpilzes [1]). In diesem Pilz kommt übrigens auch das nicht giftige Cholin (Amanitin) in reichlicher Menge vor. Das giftige Oxydationsprodukt des Cholins ist wahrscheinlich dem natürlichen Muskarin isomer [2]). Künstliches Muskarin will BERLINERBLAU [3]) durch Einwirkung von Monochloracetal auf Trimethylamin mit nachfolgender Verseifung des gewonnenen Produktes erhalten haben. Es hätte hiernach das Muskarin die Konstitution: $N\begin{cases}(CH_3)_3\\ CH_2-C{H \atop O}\\ OH\end{cases}$.

Indessen ist diese Formel nicht völlig sicher gestellt. Das Muskarin wäre bei dieser Annahme der Aldehyd des ungiftigen Betaïns (Trimethylglykokolls). Letzteres findet sich reichlich in den Pflanzen, namentlich im Safte der Runkelrübe (Beta vulgaris) und ferner in den Baumwollen- und Wickensamen [4]). Auch das Betaïn ist synthetisch dargestellt worden aus Monochloressigsäure und Trimethylamin:

$$CH_2Cl.COOH + N(CH_3)_3 + H_2O = N\begin{cases}(CH_3)_3\\ CH_2-COOH\\ OH\end{cases} + ClH.$$

Die Synthese eines Lecithins ist bisher nicht geglückt. Beim Zusammenbringen der von HUNDESHAGEN [5]) künstlich erhaltenen Distearylglycerinphosphorsäure mit Cholin entsteht nur eine dem Distearyl-Lecithin isomere Verbindung, welche als das saure Cholinsalz dieser Säure zu betrachten ist:

$$\begin{array}{l} CH_2.O-C_{17}H_{35}.CO\\ CH\ .\ O-C_{17}H_{35}.CO\\ CH_2.O-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{PO}}-O-\left.\begin{cases}C_2H_4.OH\\ (CH_3)_3\end{cases}\right\}N \end{array}$$

Diese Substanz bildet eine zähe, wachsartige Masse, welche zwar quillt, aber keine Myelinformen wie das Lecithin erkennen läßt.

Zur Erkennung und Isolierung des Cholins, sowie aller seiner ererwähnten Abkömmlinge dient deren Eigenschaft, sich in salzsaurer Lösung mit Platinchlorid oder mit Goldchlorid zu prachtvoll krystallisierenden Doppelsalzen zu verbinden.

Die Lecithine gleichen den Nukleïnen inbezug auf ihre Neigung, sich Eiweißstoffen anzulagern. So findet sich im Eigelb, neben dem früher erwähnten Hämatogen, die lockere Verbindung eines Lecithins mit Vitellin. Schon durch siedenden Alkohol wird diese Substanz zerlegt, der unter Koagulation des Vitellins das frei gewordene Lecithin aufnimmt.

---

1) SCHMIEDEBERG und HARNACK, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., Bd. 6, 1876, S. 101.

2) BOEHM, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 19, 1885, S. 87.

3) Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 17, 1884, S. 1139.

4) E. SCHULZE, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 140, und Bd. 17, 1892, S. 205.

5) FRANZ HUNDESHAGEN, Zur Synthese des Lecithins, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 28, 1883, S. 219. Vergl. auch DIACONOW, Centralblatt f. die medizin. Wissenschaften, 1868, S. 434.

Die Cholestearine.

Diese Stoffe werden in allen tierischen und pflanzlichen Zellen, sowie in der Milch, regelmäßig angetroffen. In größerer Menge sind sie vorhanden in der Substanz des Gehirns, der Nerven und der Galle, ferner auch in den meisten pathologischen Produkten und Flüssigkeiten. Endlich werden Cholestearine von der menschlichen und tierischen Haut abgesondert uud finden sich daher an den Haaren sowie an den Federn und Schnäbeln der Vögel, wo sie eine Art Schutzfett bilden. Dagegen ist die Auffassung der Cholestearine als notwendiger Nährstoffe unwahrscheinlich geworden.

Die Cholestearine bilden perlmutterglänzende Blättchen, oder aus Alkohol-Aether krystallisiert, schwach lichtbrechende grosse, rhombische Tafeln. Sie sind, wie die Fette, unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol und sehr leicht löslich in Aether, unterscheiden sich aber von den Fetten durch ihre völlige Unlöslichkeit in Laugen, selbst bei Siedehitze.

Ihrer Natur nach sind die Cholestearine einwertige Alkohole von der Zusammensetzung $C_{26}H_{43}.OH + H_2O$, deren nähere Konstitution unbekannt ist. Mit Fettsäuren bilden sie, wie das Glycerin, zusammengesetzte Ester, welche den Fetten entsprechen, aber auffallenderweise durch siedende Laugen nicht verseifbar sind. Diese Fettsäureverbindungen der Cholestearine scheinen spezifische Bildungen der tierischen Haut zu sein und sind in größerer Menge, namentlich im Wollfett, dem Lanolin, zu finden. Da diese Ester der Cholestearine, im Gegensatz zu denen des Glycerins, gegen bakterielle Einwirkung sehr widerstandsfähig sind, scheinen sie ganz besonders geeignet, einen Hautschutz zu gewähren.

Daß es eine größere Reihe von Cholestearinen giebt, geht daraus hervor, daß sich manche Cholestearinpräparate in Bezug auf ihren Schmelzpunkt und ihre spezifische Drehung des polarisierten Lichtes sehr abweichend verhalten. Selbst im Lanolin sind zwei Cholestearine enthalten, von denen das eine linksdrehend, das andere (Isocholestearin) rechtsdrehend ist. Ferner hat man aus verschiedenen Pflanzen untereinander in ihren Eigenschaften abweichende Cholestearine isoliert[1]).

Zur Erkennung der Cholestearine wird zunächst ihre Eigenschaft verwendet, sich aus den zerkleinerten Geweben mittels Aether leicht extrahieren zu lassen. Nach dem Verjagen des Aethers wird der Rückstand zur Verseifung der regelmäßig ebenfalls vorhandenen Fette mit heißer Kalilauge behandelt und nach dem Erkalten nochmals mit Aether ausgeschüttelt, welcher nunmehr lediglich die Cholestearine aufnimmt. Nach dem Abdunsten des Aethers erkennt man die Cholestearine mikroskopisch an der Krystallform. Giebt man unter das Deckglas einen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure und sehr wenig Jodlösung, so färben sich die tafelförmigen Krystalle von den Kanten her violett, blau, grün und rot.

---

1) Benecke, Canstadt's Jahresber., 1862. Hesse, Liebig's Ann., Bd. 192, S. 177 und Bd. 211, 1882, S. 283. Reinke u. Rodewald, ebendas., Bd. 207, 1881, S. 232. Schultze u. Barbieri, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 25, 1882, S. 159 u. 458. E. Heckel und Schlagdenhauffen, Compt. rend., Bd. 102, 1886, S. 1317. A. Arnaud, Compt. rend., Bd. 102, S. 1319.

Etwas größere Mengen der Cholestearine geben, in Chloroform gelöst und mit dem gleichen Volumen konzentrierter Schwefelsäure geschüttelt, unter Wasserabspaltung eine Lösung von Kohlenwasserstoffen, welche das Chloroform blutrot färben.

Noch in einer Verdünnung von 1 : 20000 lassen sich die Cholestearine und deren Ester nachweisen mit Hilfe der Reaktion von LIEBERMANN-BURCHARD[1]). Um dieselbe anzustellen, löst man sehr wenig Cholestearin in Essigsäureanhydrid. Auf Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure erhält man eine Violettfärbung, die sehr schnell in ein tiefes Grün übergeht. Dabei muß aber die Gegenwart von Wasser völlig ausgeschlossen sein.

Die Trennung der Cholestearine von ihren Fettsäureestern kann durch Acetessigsäure-Aethylester bewerkstelligt werden, der die Cholestearine leicht aufnimmt, das Lanolin dagegen kaum löst[2]).

Hiermit sind die organischen Nährstoffe abgehandelt. Außer ihnen bedarf der Organismus nur noch des Wassers und jener bereits aufgezählten Mineralsalze, welche auch den Pflanzen zur Ernährung dienen[3]). Bevor die Veränderungen besprochen werden, welche die organischen Nährstoffe während der Verdauung erfahren, müssen wir zuerst die Mittel kennen lernen, welche dem Organismus zu einer Einwirkung auf die Nährstoffe zur Verfügung stehen. Diese Mittel sind die Fermente.

---

1) Vergl. H. BURCHARD, Beiträge zur Kenntnis der Cholestearine, Inaug.-Diss., Rostock 1889.

2) O. LIEBREICH, Ueber das Vorkommen des Lanolins im menschlichen Organismus, Virchow's Arch., Bd. 121, S. 383 und Archiv für Anat. und Physiol., 1890, S. 363.

3) Vergl. S. 3.

Dritter Abschnitt.

Die Fermente.

Durch die Einwirkung gespannter Wasserdämpfe werden viele hochzusammengesetzte organische Verbindungen in einfache Atomgruppen zerlegt, indem die Elemente des Wassers hierbei zur Aufnahme gelangen. Eine solche Spaltung durch Hydratation erfährt namentlich auch ein großer Anteil derjenigen Substanzen, welche wir als Nährstoffe bezeichnet haben.

Bringt man Fette, höhere Kohlehydrate oder Eiweißstoffe mit Wasser in ein vollkommen gasdichtes und sehr widerstandsfähiges metallenes Gefäß, in eine sogenannte Autoklave, und erhält man die Temperatur in diesem Gefäß, je nach dem Inhalt, kürzere oder längere Zeit auf 150—200° C, so findet man hiernach die genannten Verbindungen in einfachere gespalten.

Die Fette werden verseift, sie zerfallen glatt in Glycerin und freie Fettsäuren, die Stärke geht in Traubenzucker über, die Doppelzucker werden invertiert, während endlich aus den Eiweißstoffen zunächst Albumosen, dann weiter Peptone und schließlich Amidosäuren sich erhalten lassen.

Manche Nahrungsstoffe, wie gewisse Eiweißkörper, können schon unter gewöhnlichem Druck, also in offenen Gefäßen, durch anhaltende Behandlung mit siedendem Wasser, eine langsame Hydratation und Spaltung[1]) erfahren. Diese Einwirkung des heißen Wassers wird aber ungemein gesteigert, wenn man demselben freie Alkalien oder Mineralsäuren in mäßiger Menge hinzufügt. Unter diesen Umständen kann eine hydrolytische Zersetzung aller Nahrungsstoffe in verhältnismäßig sehr kurzer Zeit herbeigeführt werden.

Denselben Effekt, wie diese künstlichen Operationen, erzielen im Verlaufe ihres Stoffwechsels die tierischen und pflanzlichen Organismen. Auch sie vermögen in ausgiebiger Weise das aufgenommene Nährmaterial unter Hydratation zu zerlegen. Da aber diese Spaltungsvorgänge in den Zellen von Oxydationen begleitet sind, führen sie naturgemäß zu bedeutend einfacheren Endprodukten, als jene künstlichen hydrolytischen Zersetzungen.

Wie in der Einleitung erörtert wurde, tritt von allen Organismen namentlich bei den niederen Pilzen und Bakterien diese zersetzende

---

1) Vergl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 66.

Eigenschaft gegenüber den Nährstoffen in den Vordergrund. Mit Bezug hierauf werden diese niederen Lebewesen als geformte Fermente oder Fermentorganismen bezeichnet.

Um die Aufnahme der vorwiegend festen oder wenigstens schwer löslichen Nährstoffe seitens der Organismen zu erleichtern, können innerhalb der tierischen oder pflanzlichen Zellen, mit Einschluß der Zellen der Fermentorganismen, gewisse hochzusammengesetzte chemische Verbindungen produziert werden, welche in den meisten Fällen nach außen zur Abscheidung gelangen, um in der nächsten Umgebung der Organismen eine vorbereitende hydrolytische Zersetzung des Nährmaterials zu bewirken. Diese von den lebenden Zellen abgesonderten Stoffe, welche deren Wirkung einleiten und vorbereiten, werden den Fermentorganismen als ungeformte Fermente oder Enzyme gegenübergestellt. Hierbei ist es gleichgiltig, ob die produzierenden Zellen tierische oder pflanzliche sind, ob sie höheren oder niederen Organismen angehören.

Die Wirksamkeit der geformten Fermente ist natürlich an das Leben der betreffenden Zellen gebunden, denn sie ist ja nichts anderes als eine Lebensäußerung dieser Zellen. Sobald die letzteren durch Alkohol, Aether, Chloroform, Thymol, Karbolsäure, Sublimat oder andere sogenannte Desinfektionsmittel abgetötet sind, hört ihre Thätigkeit auf. Auch kann die Wirkung der geformten Fermente durch Sättigung der betreffenden Flüssigkeiten mit Neutralsalzen, namentlich mit Salpeter oder Kochsalz, sistiert werden (Konservierung des Fleisches durch Einsalzen).

Als chemischer Verbindungen, ist die Wirksamkeit der Enzyme begründet in ihrer Struktur. Letztere wird durch viele Protoplasmagifte, wie Alkohol, Aether, Chloroform, Thymol, Salicylsäure, Borsäure, arsenige Säure etc. nicht verändert, und die Enzyme wirken daher auch nach einer derartigen Desinfektion der betreffenden Flüssigkeiten, das heißt also nach dem Abtöten der Zellen, von denen sie produziert wurden. Auch die Sättigung der Enzymlösungen mittels Mineralsalzen hebt, im Gegensatz zu den geformten Fermenten, nicht ausnahmslos die Wirkung der ungeformten Fermente auf, wenn auch die Intensität ihrer Reaktionsfähigkeit hierdurch meist eine erhebliche Einbuße erleidet.

Einige Beispiele werden die angeführten Unterschiede zwischen den geformten Fermenten und den Enzymen klar legen.

Die Hefezellen erzeugen ein Enzym, welches sie an ihre wässrige Umgebung abgeben. Dieses sogenannte Invertin spaltet beim Einbringen von Hefe in eine verdünnte wässrige Lösung von Rohrzucker letzteren in Dextrose und Lävulose. Erst diese einfachen Zucker erleiden dann durch die Wirkung der lebenden Zellen die Alkoholgärung. Behandelt man aber einige Zeit in lauwarmem Wasser suspendierte Hefe mit Chloroform oder Aether, so wird das bereits von den Zellen gebildete und von der Flüssigkeit gelöste Invertin in keiner Weise verändert, die Hefezellen dagegen werden abgetötet. Giebt man nunmehr Rohrzucker zur Flüssigkeit, so wird ersterer jetzt nur noch in die einfachen Zucker gespalten, nicht aber in Alkoholgärung versetzt.

Läßt man ferner Fibrin im feuchten Zustande wenigstens einige Stunden an der Luft liegen, so nimmt es reichlich Bakterien auf. Bringt man hierauf die Eiweißsubstanz in ein Gefäß mit Brunnenwasser, welches mäßig warm gehalten wird, so bemerkt man allmählich nach Tagen und Wochen eine völlige Lösung der Fibrinflocken unter gleichzeitiger Entwickelung übelriechender Gase, welche als Zwischenglieder der bakte-

riellen Zersetzung des Fibrins auftreten, deren Endprodukte, falls der atmosphärische Sauerstoff in genügender Weise hinzutreten kann, Kohlensäure, Wasser, Ammoniak und Schwefelsäure sind.

Anders gestaltet sich der Prozeß, wenn man ebenso behandeltes Fibrin unter denselben Verhältnissen in Chloroformwasser [1]) oder in gesättigte Salpeterlösung [2]) giebt. Nach Wochen oder Monaten nimmt man auch in diesem Falle eine Lösung des Eiweißkörpers wahr, ohne daß sich jedoch eine Gasentwickelung oder ein übler Geruch einstellt. Die gasförmigen Produkte der Bakterienwirkung entstehen hierbei niemals, es kommt zu einer viel weniger weitgreifenden Spaltung des Fibrins, nur zur Bildung sogenannter Peptone, welche noch zu den Proteïnsubstanzen gehören. Diese Peptonisation rührt her von wenig Enzymen, welche die Bakterien vor ihrer Abtötung durch das Chloroform, beziehungsweise vor der Aufhebung ihrer Wirksamkeit durch die Salpeterlösung, produzierten und an die Feuchtigkeit des Fibrins abgegeben hatten.

Die von Fermentorganismen produzierten Enzyme werden nicht in allen Fällen nach außen befördert. Es giebt gewisse Mikroben, welche wohl Enzyme erzeugen, aber dieselben in ihrem Innern auf bestimmte, sehr einfache und dabei leicht lösliche und diffusible Stoffe einwirken lassen, wodurch eine gewisse Menge von lebendiger Kraft für die Lebensäußerungen der Pilzzellen disponibel wird.

Eine weitere Zersetzung des enzymatisch gespaltenen Nährmaterials durch eigentliche Protoplasmathätigkeit kann hier nicht stattfinden, weil die intracellular wirkenden Enzyme bereits die denkbar einfachsten Produkte direkt erzeugen.

Ein derartiges geformtes Ferment ist der Micrococcus ureae, welcher neben anderen Fermentorganismen die alkalische Gärung des Harns veranlaßt. Durch die Thätigkeit dieses niederen Lebewesens zerfällt der Harnstoff in Kohlendioxyd und Ammoniak, welche in der Flüssigkeit als Ammoniumkorbonat gelöst bleiben:

$$CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + 2H_2O = CO\begin{matrix}ONH_4\\ONH_4\end{matrix}.$$

Es muß allerdings bemerkt werden, daß der Micrococcus ureae bei einer derartigen einfachen Ernährungsweise auf die Dauer nicht bestehen kann, denn in reinen Harnstofflösungen leidet die Entwickelung der Mikrobe not, und in kurzer Zeit hört die Gärung ganz auf. Dagegen vermag der Pilz, wie im Urin, zu gedeihen und sich zu vermehren, wenn man außer Kaliumphosphat und Magnesiumsulfat der Harnstofflösung ein wenig Pepton, Leucin, Glykokoll, Asparagin oder die Ammonsalze gewisser kohlenstoffreicher Säuren hinzufügt [3]).

Daß der Bacillus ureae in der That in seinem Inneren ein harnstoffzersetzendes Enzym birgt, welches er im lebenden Zustande zurückhält, nach seiner Abtötung dagegen sich entziehen läßt, ist leicht zu zeigen.

1) E. Salkowski, Ueber das eiweißlösende Ferment der Fäulnisbakterien und seine Einwirkung auf Fibrin, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 92.

2) Ph. Limbourg, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 454. Ich kann diesen Versuch bestätigen. Vergl. K. Mann, Inaug.-Dissert. Würzburg 1892, S. 7.

3) van Tieghem, Comptes rendus, Bd. 58, 1864, S. 210 und R. v. Jaksch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 395.

Filtriert man in Gärung befindlichen Harn durch ein 12—15-faches Papierfilter oder durch eine Thonzelle, so erhält man ein völlig pilz- und enzymfreies Filtrat, von welchem eine Probe gegen frischen Harn völlig unwirksam ist. Anders gestaltet sich der Befund, wenn stark gärender Harn mit viel Alkohol versetzt wird. Man kann dann mit den ausgeschiedenen Salzen auch die Pilzzellen auf dem Filter sammeln und letztere durch Behandlung mit absolutem Alkohol oder Aether leicht abtöten. Löst man nunmehr das trockene Pulver in Wasser, so erhält man aus den toten Zellleibern ein Extrakt, welches auch nach der sorgfältigsten Filtration und dem Zusatz von Chloroform oder Thymol, Harnstofflösungen sehr schnell in Ammoniumkarbonat überführt[1]).

Man kennt noch andere Fermentorganismen, welche intracellular wirkende Enzyme produzieren, z. B. ein Bacterium, welches ameisensauren oder essigsauren Kalk in Calciumkarbonat, Kohlendioxyd und Wasserstoff, bezw. Grubengas spaltet:

$$\left.\begin{matrix}HCOO\\HCOO\end{matrix}\right\}Ca + H_2O = CO\left.\begin{matrix}O\\O\end{matrix}\right\}Ca + CO_2 + 2H_2;\ \left.\begin{matrix}CH_3COO\\CH_3COO\end{matrix}\right\}Ca + H_2O$$

$$= CO\left.\begin{matrix}O\\O\end{matrix}\right\}Ca + CO_2 + 2CH_4$$ [2]).

Es ist klar, daß derartigen Mikroben bei ihrer Ernährung mit so einfachem Material wie Harnstoff, essig- oder ameisensaurem Salz, nur dadurch Energie zugänglich werden kann, daß sie ihre Enzyme intracellular wirken lassen.

Weder die geformten Fermente, noch die Enzyme werden durch den chemischen Prozeß, welchen sie veranlassen, verbraucht. Während sich aber die Fermentorganismen in ihren Nährflüssigkeiten durch Teilung vermehren, bleibt die Quantität der Enzyme unverändert. Nur eine fermentative Zelle genügt, um die Umsetzung einer großen Menge des betreffenden Stoffes, auf welchen der Fermentorganismus wirkt, herbeizuführen. Infiziert man z. B. eine große Quantität keimfreier Milch mit einer minimalen Menge von Milch, welche durch das Bacterium lactis sauer geworden ist, so befindet sich sehr bald die ganze Flüssigkeit in Milchsäuregärung. Man sollte demnach annehmen, daß die Wirkung der Enzyme viel mehr, als die der Fermentorganismen, von ihrer Quantität abhängig sei und mit derem Sinken unter eine gewisse Grenze kaum zur Geltung käme. Dies ist jedoch nur im allgemeinen der Fall[3]), denn giebt es Enzyme, welche in Bezug auf die Schnelligkeit ihrer Wirkung, selbst in äußerst geringen Mengen, die geformten Fermente bei weitem übertreffen, wozu sich die Labgerinnung der Milch als bestes Beispiel anführen läßt.

Eine Reihe von äußeren Eigenschaften sind den

---

1) Musculus, Comptes rendus, Bd. 82, 1876, S. 333 und Pflüger's Arch., Bd. 12, S. 214. Pasteur und Joubert, Comptes rendus, Bd. 83, 1876, S. 5. Sheridan Lea, Journ. of Physiol., Bd. 6, 1885, S. 136. W. Leube und E. Graser, Virchow's Arch., Bd. 100, S. 564.

2) Leo Popoff, Pflüger's Arch., Bd. 10, 1875, S. 113. Hoppe-Seyler, Pflüger's Arch., Bd. 12, 1876, S. 1 und Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 11, 1887, S. 561.

3) Vergl. Brücke, Wiener Sitzungsber., Bd. 37, 1859, S. 131. Cohnheim, Virchow's Arch., Bd. 28, 1863, S. 246. E. Markwart und Hüfner, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 11, 1875, S. 202.

geformten Fermenten und den Enzymen gemeinsam, in anderen zeigen sie wenigstens gewisse Berührungspunkte.

Da die Wirkung beider Arten von Fermenten als eine hydrolytische sich darstellt, sind sie ersichtlich nur bei Gegenwart von Wasser wirksam. Jede Gärung und Fäulnis wird daher durch das Trocknen der betreffenden organischen Substanzen unterbrochen oder unmöglich gemacht, eine Thatsache, welche im praktischen Leben und in der Technik vielfach Berücksichtigung findet. Durch die Austrocknung werden aber vorhandene geformte Fermente, ebensowenig wie Enzyme, zerstört, es bedarf nur der Anfeuchtung, um ihre Lebensthätigkeit, bezw. ihre Reaktionsfähigkeit wieder anzuregen. Auch die bereits erwähnte Thatsache, daß die Wirksamkeit der geformten Fermente durch Sättigung ihrer Nährlösungen mit Salzen völlig gehemmt wird, beruht auf dem Mangel an disponiblem Wasser, welches von den gelösten Salzmolekülen in Beschlag genommen ist. Dieses Hindernis scheint dagegen bei einigen Enzymen, wie namentlich dem Trypsin, wenn auch nicht leicht, überwunden zu werden.

Alle Fermentorganismen und alle Enzyme werden dauernd zerstört durch siedendes, sicherer durch überhitztes Wasser, welches leichter noch die Enzyme, als die Eiweißstoffe der fermentativen Zellen koaguliert. Um Flüssigkeiten zu sterilisieren, genügt daher meistens schon bloßes Aufkochen derselben, während man zu dem gleichen Zweck feste Materialien besser der Einwirkung strömenden Wasserdampfes aussetzt.

Die Wirkung der Fermentorganismen sowohl, als auch der Enzyme, ist im allgemeinen am eingreifendsten bei Körpertemperatur und wird aufgehoben durch starke Temperaturerniedrigung, ohne daß jedoch die Fermente hierdurch geschädigt würden [1]). Sobald die Temperatur wieder ansteigt, beginnt auch von neuem die Entwickelung und Thätigkeit der Mikroben sowie die Einwirkung der ungeformten Fermente. Daß starke Abkühlung die bakterielle Thätigkeit verhindert, beweist z. B. die Thatsache, daß man frisches Fleisch 60 Tage lang bei —15° C aufbewahren kann, ohne daß sich die geringsten Fäulniserscheinungen oder Veränderungen desselben bemerkbar machen [2]).

Stoffe, welche mit Eiweißkörpern Verbindungen eingehen, setzen erklärlicherweise der Fermentwirkung schnell ein Ziel. Namentlich Sublimat tötet daher selbst in den stärksten Verdünnungen alle Mikroorganismen und macht in etwas stärkerer Konzentration auch alle Enzyme unwirksam. Eine Sublimatlösung von 1:5000 ist bereits ein ganz sicheres Desinfektionsmittel, auch bei ganz kurzer Einwirkung, während bei einer Verdünnung von 1:20000 Bacillensporen wenigstens in 10 Minuten getötet werden. Enthält eine Flüssigkeit nur ein viertel Millionstel Sublimat, so wird hierdurch wenigstens das Wachstum von Pilzsporen aufgehoben [3]). Viel weniger wirksam als Sublimat sind alle übrigen Schwermetallsalze, welche Eiweißverbindungen eingehen, ferner Pikrinsäure, Karbolsäure und Gerbsäure. Doch ist zu bemerken, daß eine

---

1) Coleman und M'Kendrick, Ueber die Wirkung sehr niedriger Temperaturen auf den Fäulnisprozeß und auf einige Lebenserscheinungen, Journ. of Anat. and Physiol., Bd. 19, 1887, S. 335.

2) Pouchet, Compt. rend. Soc. Biol., Bd. 1, 1889, S. 425.

3) R. Koch und Wolffhügel, Mitteil. des Kaiserl. Gesundheitsamtes, 1881.

desinficierende Wirkung des Sublimats, sowie aller Schwermetallsalze nur in möglichst eiweißfreien Flüssigkeiten sicher erwartet werden darf. Denn bei Gegenwart von gelösten Eiweißstoffen gehen die Metallsalze in erster Linie mit diesen unlösliche Verbindungen ein, nach deren Fällung die entgiftete Flüssigkeit den Fermentorganismen wieder zugänglich wird. Unter diesen Umständen ist Karbolsaure dem Sublimat als Desinficiens vorzuziehen [1]). Weiter erweisen sich die Mineralsäuren selbst in Verdünnungen von 2—3 pro Mille nicht nur gegen die Fermentorganismen als wirksame Desinfektionsmittel [2]), sondern sie zerstören auch, je nach ihrer Konzentration schneller oder langsamer, die Enzyme. Doch bildet von den letzteren das Pepsin eine bemerkenswerte Ausnahme, welches wenigstens gegen verdünnte Salzsäure und Phosphorsäure völlig resistent ist. Von allen Mineralsäuren ist die schweflige Säure wohl das wirksamste Antisepticum, da sie vor allen übrigen Mineralsäuren noch ihre energisch reduzierende Eigenschaft voraus hat. Will man irgend welche Oertlichkeiten damit desinfizieren, so ist es zweckmäßig, nicht nur Schwefel in diesen Räumen zu verbrennen, sondern gleichzeitig auch Wasser zu verdampfen, damit sich schweflige Säure in größerer Menge bilden kann. Unter diesen Umständen werden sowohl alle in der Luft enthaltenen Bakterien, als auch deren Keime viel schneller zerstört, als bei Einwirkung des trockenen Schwefeldioxyds [3]).

Die Wirksamkeit der Fermentorganismen, aber auch fast aller Enzyme, wird sistiert durch eine größere Ansammlung ihrer eigenen Stoffwechsel-, bezw. Umsetzungsprodukte. So hört bei einem gewissen Gehalt an Alkohol die Thätigkeit der Hefezellen in einer Zuckerlösung völlig auf, ebenso die des Bacterium lactis bei einer größeren Ansammlung von Milchsäure. Fäulnisbakterien, welche aus Eiweißkörpern selbst vorübergehend Phenol erzeugen, werden durch einen Zusatz dieses Stoffes zu ihren Nährlösungen abgetötet. Setzt man ferner zu einer eiweißhaltigen Nährflüssigkeit 2,5 Proz. Ammoniumkarbonat, so zeigen eingebrachte Bakterien nur eine sehr kümmerliche Entwickelung und gehen sogar zu Grunde, wenn der Gehalt an Ammoniumkarbonat auf 5 Proz. gesteigert wird. Feuchtes Fleisch gerät daher auch nicht in Fäulnis, wenn es sich in einer Atmosphäre befindet, die mit Ammoniumkarbonatdampf gesättigt ist [4]). Dieses Verhalten der Fäulnisbakterien dem Ammoniumkarbonat gegenüber ist um so auffallender, als selbst die Gegenwart von viel Soda ihre Thätigkeit nicht im mindesten beeinträchtigt, im Gegenteil begünstigt. Endlich erlahmen auch alle Verdauungsenzyme in ihrer digestiven Funktion bei einer größeren An-

1) Vergl. Zweifel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 420.

2) N. Sieber, Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 19, 1879, S. 433 und Miquel, Centralbl. f. allgem. Gesundheitspflege, 1884, S. 403.

3) H. Dubief und J. Brühl, Compt. rend., Bd. 108, 1889, S. 824. Vergl. indessen hiergegen die Untersuchungen von Buchholtz, Arch. f. experiment. Pathol., Bd. 4 sowie von Schotte und Gärtner, Deutsche Vierteljahrschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 12, 1880.

4) C. Gottbrecht, Ueber die fäulniswidrige Eigenschaft des Ammoniaks, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 25, 1889, S. 385. Vergl. auch Warington, Ueber den Einfluß des Gypses auf den Verlauf der Salpeterbildung im Erdboden, Chem. soc., 1885, S. 758.

häufung der von ihnen gebildeten Produkte[1]). Nur das Labenzym scheint auch hier wieder eine Ausnahme zu machen. Die Ansammlung von geronnenem Kaseïn hebt seine Wirksamkeit gegen Milch durchaus nicht auf.

Soweit bekannt, besitzen nicht nur alle Fermentorganismen, sondern auch alle Enzyme die Eigenschaft, Wasserstoffsuperoxyd in Wasser und Sauerstoff zu zerlegen[2]). Bringt man etwas Hefe, oder aber frischen Speichel, Magen- oder Pankreassaft, in eine wässrige Lösung von Wasserstoffsuperoxyd, so bemerkt man sofort eine lebhafte Gasentwickelung. Indessen kann nach neueren Untersuchungen[3]) bei den Enzymen diese Eigenschaft aufgehoben werden, ohne daß die fermentative Wirkung gleichzeitig geschädigt wird. Erhitzt man Pankreassaft auf 60°, so ist nach seiner Abkühlung auf 40° durchaus keine Abschwächung seiner fermentativen Wirkung, wenigstens gegen Stärke zu bemerken. Dagegen ist die Fähigkeit des Saftes, Wasserstoffsuperoxyd zu zersetzen, ihm durch das Erhitzen auf 60° verloren gegangen. Auch stärkere Erhitzung der Enzyme im trockenen Zustande, ihre Fällung und Behandlung mittels Alkohol scheint die Wirkung derselben auf Wasserstoffsuperoxyd allmählich zu vernichten. Ebenso wirkt das Aussalzen der Enzyme aus ihren wässrigen Lösungen, wiewohl durch alle die genannten Operationen die spezifische Wirkung der ungeformten Fermente auf die Nährstoffe durchaus nicht geschädigt wird. Somit ist jedenfalls erwiesen, daß die Eigenschaften der Enzyme, organische Stoffe hydrolytisch zu spalten und Wasserstoffsuperoxyd zu zerlegen, von einander trennbar sind. Vielleicht sind beide Funktionen an verschiedene Atomgruppen gebunden, von denen nur die auf Wasserstoffsuperoxyd wirkende Gruppe durch die erwähnten physikalischen Einwirkungen eine Veränderung erfährt.

Die Gegenwart von Sauerstoff ist zur Enzymwirkung durchaus nicht erforderlich. Diese Fermente wirken in einer Atmosphäre von Wasserstoff oder Kohlensäure genau so, wie bei Anwesenheit von Luft oder reinem Sauerstoff. Dagegen können die Fermentorganismen auf die Dauer den Sauerstoff nicht entbehren. Wenn auch viele Formen derselben sehr lange Zeit ohne Sauerstoff zu leben vermögen, so scheint diese Unabhängigkeit vom Luftzutritt doch nur bis zu einer gewissen Grenze möglich zu sein. Merkwürdigerweise sollen die Fermentorganismen getötet werden, wenn man sie in reinen Sauerstoff bringt und den Druck auf mehrere Atmosphären erhöht[4]). Die Enzyme werden hierdurch nicht geschädigt.

Daß bei allen fermentativen Umsetzungen, gleichviel ob sie Enzyme oder Fermentorganismen bewirken, Wärme frei werden muß, geht aus dem in der Einleitung Erörterten hervor, denn stets werden ja hierbei kompliziertere organische Verbindungen von labilem Gleich-

---

1) Brücke, Wiener Sitzungsber., Bd. 43, 1861, S. 608. Cohnheim, Arch. f. pathol. Anat., Bd. 28, 1863, S. 241. W. Kühne, Lehrbuch der physiol. Chem., 1866, S. 39.

2) Schönbein, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 89, S. 334.

3) John Jacobson, Ueber ungeformte Fermente, Inaug.-Diss., Berlin 1891.

4) P. Bert, Compt. rend., 1873, Bd. 76 u. 77 und: La pression barométrique, Paris 1878.

gewicht in einfachere von stabilerem Gefüge übergeführt, wobei notwendigerweise ein Teil der in dem ursprünglichen großen Molekül aufgespeicherten Spannkräfte zur Umsetzung gelangt [1]). Bei den Gerinnungen, welche gewisse Enzyme veranlassen, erfolgt aber diese Wärmebildung nicht nur wegen der hierbei stattfindenden Spaltung, sondern auch infolge des Ueberganges einer vorher flüssigen Substanz in den festen Zustand. — Auch in Bezug auf diese Veränderung des Aggregatzustandes der ihrer Einwirkung unterworfenen Stoffe stehen die Gerinnungsenzyme in einem Gegensatz zu allen übrigen ungeformten Fermenten, welche ja gerade schwer lösliche oder unlösliche Stoffe in leicht lösliche Substanzen verwandeln.

Ueber den chemischen Charakter der Enzyme ist zu bemerken, daß sie wahrscheinlich stickstoffhaltig sind und zu den Proteïnstoffen gehören. In Wasser leicht löslich, sind sie nicht diffusibel und, wie alle Proteïnsubstanzen, durch Ammoniumsulfat völlig aussalzbar [2]). Durch Alkohol werden die Enzyme aus ihren wässerigen Lösungen gefällt. Größtenteils sind sie auch gegen langdauernde Einwirkung absoluten Alkohols sehr widerstandsfähig und verlieren hierdurch nichts von ihrer Wirksamkeit (Fibrinferment, Diastase). Andere Enzyme dagegen sind gegen Alkohol weniger resistent. So wird das Pepsin durch die Einwirkung des Alkohols allmählich unwirksam und offenbar koaguliert. In wässeriger Lösung verlieren alle Enzyme ohne Ausnahme bei einer Temperatur von 80° C ihre fermentativen Eigenschaften, die tierischen Enzyme indessen meist schon viel früher, spätestens wohl bei 62° C. Im getrockneten Zustande dagegen kann man die Enzyme weit über 100° erhitzen, ohne daß sie nach ihrer Abkühlung und Auflösung in Wasser ihre digestive Funktion im geringsten eingebüßt hätten [3]). Trypsin und Pepsin sollen unter diesen Umständen eine Temperatur von 150—160° C vertragen können [4]). Auch in Glycerin sind die Enzyme auflöslich und gehen daher beim Behandeln der Organe mit diesem Lösungsmittel in dasselbe über. Derartige Glycerinextrakte sind sehr haltbar, weil das konzentrierte Glycerin ein Protoplasmagift ist und daher in ihm keine Bakterien zur Entwickelung gelangen. Dagegen sind die wässerigen Enzymlösungen ohne Zusatz von Chloroform oder Thymol nur kurze Zeit verwendbar, da sich bald Fäulnisbakterien in ihnen ansiedeln, welche die Enzyme zerstören.

Die meisten Enzyme haben die Neigung, beim Entstehen indifferenter Niederschläge aus ihren Lösungen mechanisch mit niedergerissen zu werden. Will man letztere Eigenschaft verwenden, um zum Beispiel das Pepsin aus der Magenschleimhaut zu gewinnen, so wird dieselbe,

---

1) Selbst bei der Invertierung der Doppelzucker wird Wärme frei. Vergl. hierüber Danilewsky, Mediz. Centralbl., 1881, S. 465 u. 486.

2) W. Kühne, Verhandl. des Naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 3, 1886, S. 464.

3) G. Hüfner, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 5, 1872, S. 372. E. Salkowski und Alex. Schmidt, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1876, No. 29, S. 511.

4) Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 70, 1877, S. 158 und Bd. 81, 1880, S. 552. Vergl. auch F. Hüppe, Ueber das Verhalten ungeformter Fermente gegen hohe Temperaturen, Mittheil. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, I, 1882, S. 339.

nach einer ursprünglich von Brücke[1]) angegebenen Methode, in verdünnter Phosphorsäure bei Körpertemperatur möglichst lange sich selbst überlassen. Sind alle Bestandteile der Schleimhaut nach etwa einer Woche so weit verdaut, daß man beim Abstumpfen der Säure keine Fällung mehr erhält, so wird mit Kalkwasser neutralisiert. Das entstehende Calciumphosphat reißt das Pepsin mit nieder und hält es so fest, daß es durch das nachfolgende Auswaschen der Verdauungsprodukte mit Wasser von dem Kalksalz nicht entfernt wird. Hierauf löst man den Niederschlag in verdünnter Salzsäure und dialysiert, wobei die Salzsäure im Dialysator wiederholt ersetzt werden muss. Nachdem alles Calciumphosphat und auch schließlich die Salzsäure diffundiert ist, wird das Pepsin durch viel Alkohol gefällt und derselbe möglichst schnell durch Filtration von dem Pepsinniederschlag entfernt. Auch durch konzentrierte alkoholische Lösungen von Cholestearin lassen sich die Enzyme aus wäßerigen Flüssigkeiten fällen, weil das Cholestearin ja bei der Vermischung seiner weingeistigen Lösung mit Wasser ausfällt und dadurch ebenfalls sehr geeignet ist, die Enzyme mechanisch festzuhalten. Bringt man die Niederschläge auf ein Filter, so lösen sich beim Auswaschen mit Wasser weder die Enzyme, noch das Cholestearin. Letzteres wird dagegen durch Alkohol gelöst, wobei die Enzyme auf dem Filter zurückbleiben.

Die Rolle, welche die Enzyme bei ihrer spaltenden Einwirkung auf die Nährstoffe spielen, ist wenig aufgeklärt. Es scheinen die Enzyme durch gewisse chemische Affinitäten eine derartige Bewegung innerhalb der großen Moleküle anzuregen, daß hierdurch das labile Gleichgewicht derselben gestört und somit ihr Zerfall herbeigeführt wird. Man folgert dies aus der Thatsache, daß die Wirkung der Enzyme unter Umständen durch Substanzen ganz anderer Art, nämlich durch Metalle, ersetzt werden kann. Nach Untersuchungen von Deville und Debray[2]) sowie von Hoppe-Seyler[3]) wird der vorher erwähnte Zerfall des ameisensauren und essigsauren Kalks in Calciumkarbonat, Kohlensäure und Wasserstoff, beziehungsweise Grubengas, nicht nur durch gewisse Bakterien, sondern auch genau in derselben Weise durch fein verteiltes Iridium, Rhodium oder Ruthenium veranlaßt. Man kann sich diese Metallwirkung kaum anders erklären, als daß die Metalle gegen gewisse Atome in dem großen labilen Molekül eine chemische Anziehung ausüben, die zwar zu keiner Vereinigung führt, aber dennoch eine heftige Bewegung des großen Moleküls zur Folge hat, welche die Umformung desselben nach sich zieht.

Derartige Stoffe, welche, ohne greifbare Beteiligung an der Reaktion, einen Zerfall höherer Verbindungen in niedere verursachen, werden von den Chemikern als katalysierende Substanzen bezeichnet. Bekannte Beispiele hierfür bilden die Dissociation des Chlorstickstoffs bei Gegenwart von sehr wenig Phosphor oder Arsen, sowie die Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds in Wasser und Sauerstoff durch fein verteiltes Platin, Gold oder Silber[4]).

---

1) Brücke, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 43, 1861, S. 601.

2) Deville und Debray, Compt. rend., Bd. 78, 1874, II, S. 1782.

3) Hoppe-Seyler, Die Methangärung der Essigsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 566.

4) „Ueber einige katalytische Wirkungen" berichtet auch O. Loew, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 20, 1887, S. 144.

Sehr ähnlich der katalytischen ist die sogenannte Kontaktwirkung, welche ebenfalls häufig mit der Enzymwirkung verglichen worden ist. Man versteht hierunter chemische Vorgänge, zu deren Einleitung und Fortführung nur eine kleine Menge Substanz gehört, welche aber bei den chemischen Prozessen nicht verbraucht wird. Bei diesen Kontaktwirkungen handelt es sich um kontinuierliche Reaktionen, wie sie z. B. vom Stickoxyd bei der Bereitung der Schwefelsäure aus Schwefeldioxyd, Wasser und Sauerstoff ausgeübt werden. Hier wird ja in einem kontinuierlichen Kreislauf die aus Stickoxyd entstandene Salpetersäure wieder zu Stickoxyd reduziert, indem sie selbst das Schwefeldioxyd zu Schwefelsäure oxydiert. Es ist nicht zu leugnen, daß auch die Kontaktwirkungen mit den meisten Enzymwirkungen Aehnlichkeit besitzen.

Schon wiederholt mußten die Gerinnungsenzyme als in ihren Eigenschaften abweichend von den übrigen Enzymen hervorgehoben werden. Namentlich ist die Schnelligkeit ihrer Wirkung gegenüber den anderen Enzymen sehr auffallend. A. Fick [1]) glaubt daher, daß die Gerinnungsvorgänge auch in anderer Weise als die übrigen Fermentationen zustande kommen. Nach der Annahme dieses Forschers soll eine direkte Berührung der Gerinnungsenzyme mit allen Teilen der gerinnungsfähigen Flüssigkeit nicht stattfinden, vielmehr macht nach ihm die Gerinnungserscheinung den Eindruck einer sich fortpflanzenden Molekularbewegung, bei welcher der Zerfall des einen Moleküls auch den Zerfall anderer Moleküle derselben Art nach sich zieht. Fick gelangt zu dieser Anschauung namentlich auch durch die Ueberlegung, daß ein Fermentteilchen, welches die Wirkung hat, in einer Lösung Gerinnung hervorzubringen, sich sofort mit einer festen Schicht überziehen muß, sowie es in die Lösung eingetragen wird, sich also eben durch seine Wirkung von der Berührung mit anderen Molekülen des gerinnungsfähigen Körpers ausschließt. Gegen die Theorie von Fick sind Versuche angeführt worden, bei denen man Milch vorsichtig über eine Lablösung schichtete, wobei man wahrnahm, daß die Gerinnung an einer bestimmten Grenze stehen blieb und sich nicht über die ganze Flüssigkeit ausbreitete [2]). Hierbei ist aber zu bedenken, daß die Gerinnungsbewegung an den äußeren Widerständen sich sehr wohl erschöpfen und zum Stillstand gelangen kann. Daß übrigens auch bei den Gerinnungsvorgängen die betreffenden Eiweißstoffe die Elemente des Wassers chemisch binden, zeigt ein Versuch von Alexander Schmidt, welcher neuerdings mitgeteilt wurde: „Teilt man Pferdeblutplasma in zwei gleiche Portionen, von welchen die eine als solche, ohne daß Gerinnung eintritt, bis zum konstanten Gewicht getrocknet wird, die andere aber nach stattgefundener Gerinnung in derselben Weise von ihrem ungebundenen Wasser befreit wird, so ergiebt die zweite Portion eine Gewichtszunahme von etwa $^1/_2$ Proz." [3]).

---

1) A. Fick, Ueber die Wirkungsart der Gerinnungsfermente, Pflüger's Arch., Bd. 45, 1889, S. 293 und ebendas. Bd. 49, 1891, S. 111.

2) P. Walther, Ueber Fick's Theorie der Labwirkung und Blutgerinnung, Pflüger's Arch., Bd. 48, 1891, S. 529. J. Latschenberger, Ueber die Wirkungsweise der Gerinnungsfermente, Centralbl. f. Physiol., Bd. 4, 18.1, S. 3. Sheridan Lea und W. Lee Dickinson, Journ. of Physiol., Bd9 11, S. 307.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 273.

Die verschiedenen Enzyme sind in ihrer Einwirkung auf ganz bestimmte Stoffgruppen beschränkt. Da sie die nachfolgende Zellthätigkeit vorbereiten, schließt ihre Wirkung auch ausnahmslos mit einem mehr oder weniger frühen Stadium der Zersetzung ab. Wir unterscheiden:

a) Eiweißverdauende (proteolytische, peptonisierende) Enzyme. Pepsin, Trypsin und mehrere vegetabilische Enzyme, wie z. B. das Papayotin aus dem Safte der Carica papaya, sind Repräsentanten dieser Gruppe. Ferner werden eiweißverdauende Enzyme auch von vielen Fermentorganismen bereitet. Diese bakteriellen Enzyme sind, soweit bekannt, dem Trypsin sehr nahe stehend, vielleicht mit ihm identisch[1]).

b) Verzuckernde (amylolytische) Enzyme sind das Ptyalin des Speichels und des Pankreassaftes. Auch die vegetabilische Diastase gehört hierher. Ferner läßt sich aus vielen Bakterien ein derartiges Enzym gewinnen[2]).

c) Fettspaltende Enzyme. Die tierischen Organismen besitzen ein derartiges Enzym in dem sogenannten Steapsin des Pankreassaftes. Auch in gewissen Pflanzensamen sind neuerdings fettspaltende Enzyme gefunden worden, so in den Früchten von Ricinus, Papaver somniferum, Canabis sativa, im Leinsamen und in den Maiskörnern[3]).

d) Eiweißgerinnungsenzyme. Hierunter sind zu nennen das Käseferment (Lab oder Chymosin), das Fibrinferment und das allerdings noch hypothetische Myosinferment.

e) Invertierende Enzyme. Tierisches Invertin findet sich namentlich im Darmsaft. Pflanzliches Invertin ist dagegen als Produkt vieler Fermentorganismen sehr verbreitet. Anscheinend giebt es mehrere bakterielle Enzyme dieser Art, was daraus gefolgert werden kann, daß die verschiedenen Doppelzucker gegen die verschiedenen Mikroben, beziehungsweise gegen deren Invertine sich auch verschieden widerstandsfähig verhalten[4]).

f) Harnstoff zersetzendes Enzym. Es ist ein Produkt einer ganzen Reihe von Fermentorganismen, namentlich des Micrococcus[5]) und Bacterium ureae[6]), des Bacillus fluorescens[7]) und anderer mehr[8]).

g) Glykosidspaltende Enzyme. Sie kommen lediglich in den höheren Pflanzen vor.

---

1) Hüfner, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 5, S. 372 und E. Salkowski, Ueber das eiweißlösende Ferment der Fäulnisbakterien etc., Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 100.

2) Jul. Wortmann, Untersuchungen über das diastatische Ferment der Bakterien, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 6, 1882, S. 287.

3) W. Siegmund, Ueber fettspaltende Fermente im Pflanzenreich, Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch., 1890 und Monatshefte f. Chem., Bd. 11, S. 272.

4) Vergl. S. 59 u. 60.

5) v. Jaksch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 395, wo sich die ältere Litteratur angegeben findet.

6) W. Leube und E. Graser, Virchow's Arch., Bd. 100, S. 555.

7) Warrington, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 21, 1888, Ref. S. 739. Vergl. auch Miquel, Bull. de la soc. chim., Bd. 31, 1878, S. 392 und Bd. 32, 1879, S. 126.

8) Ladureau, Compt. rend., Bd. 99, 1884, S. 877.

Das Emulsin oder die Synaptase der bitteren Mandelkerne spaltet das Amygdalin in Benzaldehyd, Blausäure und Dextrose:

$$\underset{\text{Amygdalin}}{C_{20}H_{27}NO_{11}} + 2H_2O = C_6H_5 - C\overset{H}{\underset{O}{}} + CNH + 2C_6H_{12}O_6.$$

Das Emulsin wirkt auch auf andere Glykoside zersetzend ein; so spaltet es das Salicin in Saligenin (Oxybenzylalkohol) und in Dextrose.

Ein anderes Enzym dieser Gruppe ist das Myrosin der Senfsamen und anderer Cruciferen. Es spaltet das myronsaure Kali in Allylsenföl, Kaliumbisulfat und Dextrose:

$$\underset{\text{Myronsaures Kali}}{C_{10}H_{18}KNS_2O_{10}} = \underset{\text{Allylsenföl}}{CS\ N - C_3H_5} + SO_2\overset{OK}{\underset{OH}{}} + C_6H_{12}O_6$$

Die Untersuchungen über die Zersetzungen der Nährstoffe seitens der Fermentorganismen, sowie über die Bedingungen, unter denen diese Umformungen geschehen, haben bereits eine ansehnliche Litteratur geschaffen. Aus dem sehr umfangreichen Material sollen hier nur die allgemeinen Gesichtspunkte und wichtigsten Thatsachen hervorgehoben werden.

Die organischen Nährstoffe werden durch den tierischen Stoffwechsel im wesentlichen übergeführt in Kohlensäure, Wasser und gewisse stickstoffhaltige Substanzen, welche außerhalb des Tierkörpers sehr leicht in Ammoniak und Kohlensäure zerfallen. Noch einfachere Endprodukte als die tierischen Organismen, nämlich direkt Kohlensäure und Wasser, sowie ferner Ammoniak, falls stickstoffhaltige Substanzen in Frage kommen, erzeugen sämtliche Fermentorganismen bei ihrer Einwirkung auf die Nährstoffe. Doch geschieht dies nur dann, wenn einerseits stets ausgiebig Sauerstoff zu den gärenden Massen hinzutritt, und wenn andererseits die gebildete Kohlensäure und das Ammoniumkarbonat schnell zur Abführung gelangen. Man kann dies bei künstlichen Versuchen durch eine permanente Ventilation des im übrigen abgeschlossenen Gärraumes erreichen, indem der Luftstrom die gebildete Kohlensäure mit sich führt und an vorgelegte Kalilauge abgiebt. Die Beseitigung des entstehenden Ammoniumkarbonats dagegen läßt sich durch Zugabe von Gyps zu den Nährstoffen erreichen, wodurch eine Umsetzung in unschädliches Ammoniumsulfat und in Calciumkarbonat erfolgt. Als Hoppe-Seyler [1]) unter derartigen Maßnahmen gehacktes Pferdefleisch, Rindspankreas oder Hydroceleflüssigkeit mit Kloakenschlamm versetzte, ergab sich, daß lediglich Kohlensäure, Wasser und Ammoniak gebildet wurden. Es entstand weder Wasserstoff noch Methan. Auch die gewöhnlichen, übelriechenden Spaltungsprodukte der Eiweißfäulnis, wie die Merkaptane, Indol und Skatol, wurden gar nicht, Tyrosin und Leucin nur ganz vorübergehend wahrgenommen. Die Spaltungsvorgänge treten also bei reichlichem Sauerstoffzutritt offenbar zurück und verlaufen auch in anderer Weise, weil den Spaltungen stets unmittelbar die Oxydationen folgen.

Die Fähigkeit, bei reichlichem Zutritt von Sauerstoff die Nährstoffe nicht bloß teilweise, sondern vollkommen zu verbrennen, muß als eine

---

1) F. Hoppe-Seyler, Ueber die Einwirkung von Sauerstoff auf die Lebensthätigkeit niederer Organismen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 214.

allgemeine Eigenschaft der Fermentorganismen betrachtet werden. Dennoch ist eine Ausnahme bekannt, nämlich die Essigmutter, das Mykoderma aceti [1]).

Diese Bakterie verbrennt den Alkohol, auf welchen sie einwirkt, niemals vollständig, sondern führt ihn nur in Essigsäure über. Es mangelt diesem Fermentorganismus zwar das Vermögen der vollständigen Oxydation nicht gänzlich, aber er besitzt es nur im geringen Maße. Das Mykoderma aceti verbrennt in Jahresfrist nicht so viel Substanz zu Kohlensäure und Wasser, als eine gleiche Zahl anderer Bakterien in einer Woche.

Es fragt sich, welchem Umstande die Essigmutter dieses ausnahmsweise Verhalten unter allen übrigen Fermentorganismen verdankt. Eine ausreichende Erklärung für dasselbe ergiebt sich aus der morphologischen Beschaffenheit dieser Mikrobe.

Die Essigmutter besteht aus einer zähen Gallerte, dem sogenannten Pilzschleim, welcher seiner chemischen Natur nach Cellulose ist. In diese Gallerte sind kurze Stäbchen eingebettet. Es befinden sich nun offenbar beim Mykoderma aceti nur die an der Oberfläche des Pilzkuchens gelagerten Zellen in ähnlichen Verhältnissen, wie alle Zellen bei den übrigen Fermentorganismen, welche immer an Luft oder Flüssigkeit grenzen. Nur diese wenigen oberflächlichen Zellen sind in Bezug auf die Möglichkeit der Oxydationswirkung so günstig gestellt, wie die Zellen aller anderen geformten Fermente, und nur sie können daher eine vollkommene Verbrennung des Alkohols durchführen. Die Essigmutter entsteht immer von der Oberfläche der Flüssigkeiten her und bildet allmählich durch Verbindung ihrer gequollenen Zellwände einen immer massiger werdenden, den Wandungen des Gefäßes dicht anliegenden Pfropf, der eine Dicke von 60—100 mm erreicht und bald nur noch sehr wenig Sauerstoff in die tieferen Zellschichten gelangen läßt, so daß lediglich nur eine Oxydation des Alkohols zu Essigsäure stattfinden kann. Naegeli hat berechnet, daß ein Pilzkuchen von 100 qmm Oberfläche und 10 mm Dicke ungefähr 5 Billionen Pilze enthält, von denen aber nur der 30—40000ste Teil unmittelbar an Luft grenzt. Hieraus erklärt es sich, warum in einer offenen Essigflasche, in welcher sich die Essigmutter angesiedelt hat, während eines ganzen Jahres der Essiggehalt nicht wesentlich abnimmt.

Ganz analog, wie Mykoderma aceti, wirkt die Varietät desselben, welche als Mykoderma vini oder cerevisiae bezeichnet wird. Letzteres stellt ein dünnes, schleimiges Gallerthäutchen vor, welches glatt oder fein gerunzelt erscheint und ungefähr immer die gleiche Dicke behält, da fortwährend die unteren, älteren Partien auf den Boden der Nährflüssigkeit sinken, indem die Gallerte nicht so fest, wie beim Mycoderma aceti, zusammenhängt.

Es sei hier erwähnt, daß zu den beiden Formen des Essigpilzes eine dritte Mikrobe von normalem Oxydationsvermögen in naher Beziehung steht. Während nämlich die beiden Mykodermen sich auf neutralen oder schwach sauren Lösungen, z. B. auf Bier, immer direkt einstellen, erscheint auf stärker sauren Flüssigkeiten, wie auf alkoholarmen Weinen, vor der Ansiedelung der Mykodermen der sogenannte Kahmpilz, ein Sproßpilz, der wegen seiner gekröseähnlichen Faltung auch Saccharo-

---

1) C. v. Naegeli, Theorie der Gärung, München 1879, S. 110.

myces mesentericus genannt ist. Diese Mikrobe erscheint um so sicherer, je mehr Säure im Wein vorhanden ist, und bildet dann auf der betreffenden Flüssigkeit ebenfalls eine dünne Haut, welche aber keinen Pilzschleim enthält, sondern lediglich aus einer Reinkultur von Sproßpilzen besteht. Die Reinheit der Pilzkultur erhält sich um so länger, je saurer die Flüssigkeit ist; so lange ist auch von Essigbildung nichts zu bemerken. Erst wenn früher oder später zwischen den Sproßpilzen Bakterien auftreten, läßt sich allmählich Essigbildung nachweisen.

Der Kahmpilz bereitet offenbar dem Essigpilz den Boden vor, denn die Sproßpilze sind in organisch-sauren Flüssigkeiten bedeutend existenzfähiger, als die Bakterien. Erstere treten daher zuerst auf, verbrennen die organischen Säuren vollkommen zu Kohlensäure und Wasser und machen dadurch die Flüssigkeit schließlich neutral. Ist die ursprünglich vorhandene Säure bis auf ein geringes Maß zersetzt, dann beginnen sich nun allmählich auch die Mykodermen anzusiedeln, welche dann weiterhin die Oberhand gewinnen. Die Ansiedelung des Kahmpilzes ist zur Essigbildung um so notwendiger, je mehr Säure ein Wein enthält. Schließt man daher in einem sauren Wein die Bildung einer Kahmhaut aus, so kommt es auch zu keiner Essiggärung.

Wird der Sauerstoffzutritt zu den gärenden Materialien beschränkt oder gar völlig verhindert, so gehen viele Formen von Fermentorganismen, welche von Pasteur als Aërobien bezeichnet werden, bald zu Grunde, wie alle übrigen Organismen, ein anderer Teil der Mikroben dagegen, die sogenannten Anaërobien, kann lange Zeit ohne Sauerstoff bestehen. Dennoch scheinen auch letztere Formen bei ungenügender Anwesenheit von Sauerstoff in ihrer Vermehrung eingeschränkt zu sein [1]), welche bei völliger Abwesenheit von Sauerstoff endlich aufhört. Das Aufhören der Vermehrung beim Abschluß der Luft ist namentlich auch bei der Hefe konstatiert [2]), welche unwirksam wird, wenn man ihr andauernd keinen neuen Sauerstoff zuführt, indem die dann lediglich vorhandenen älteren Zellen in ihrer vitalen Energie erlahmen.

Die Darstellung Pasteur's, daß es Fermentorganismen gebe, welche nur bei Abwesenheit von Sauerstoff leben und Gärwirkung ausüben, so daß sie selbst durch Zutritt von Luft getötet werden, ist durchaus unbegründet [3]).

Dagegen findet ohne die Gegenwart einer genügenden Sauerstoffmenge eine wesentliche Abänderung des Stoffwechsels aller Fermentorganismen statt. Je mehr die Oxydationsprozesse zurücktreten, um so mehr treten die Spaltungsvorgange, gewöhnlich Gärungen, oder wenn dabei übelriechende Gase auftreten, Fäulnis genannt, in den Vordergrund. Denn bei der Abwesenheit von Sauerstoff versiegt ja die eine Quelle der lebendigen Kraft, welche den Fermentorganismen zur Ver-

---

1) Vergl. E. Büchner, Ueber den Einfluß des Sauerstoffs auf Gärungen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 414.

2) Brefeld, Verhandl. der Würzburger physik.-mediz. Gesellsch., N. F. Bd. 8, 1874, S. 96. Vergl. auch Hoppe-Seyler, Ueber die Einwirkung des Sauerstoffs auf Gärungen, Festschrift, Straßburg 1881 und Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 8, 1884, S. 225. Nencki, Arch. f. experim. Path. und Pharmakol., Bd. 21, 1886, S. 299.

3) Naegeli, a. a. O. S. 71, und Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 8, 1884, S. 228.

richtung ihrer Lebensfunktionen zur Verfügung steht. Es muß daher die andere Quelle, welche auf der Spaltung der Nährstoffe beruht, um so mehr ausgenutzt werden [1]). Dieselbe Erscheinung beobachten wir auch bei den tierischen Organismen. Man findet bei allen pathologischen Zuständen, welche mit einem Daniederliegen der Oxydationsvorgänge einhergehen, die Eiweißzersetzung bedeutend vermehrt. Als Fränkel [2]) bei Hunden entweder durch vorsichtige Kohlenoxydvergiftung oder durch die Verengung der Trachealfistel, durch welche die Tiere atmeten, Sauerstoffmangel herbeiführte, fand er, daß die Eiweißzersetzung in der Zeiteinheit auf das Doppelte der Norm anstieg.

Ueber die Hypothesen, welche die Oxydationen seitens der lebenden Zellen zu erklären versuchen, haben wir bereits berichtet [3]). Es wurde auch erwähnt, daß durch Oxydationswirkung seitens vieler Fermentorganismen, welche im Erdboden leben, die bei der Fäulnis entstehenden Ammoniakmengen in salpetrige Säure und weiter in Salpetersäure übergeführt werden können. Dies ist indessen nur der Fall, wenn basische Stoffe vorhanden sind, welche die gebildete salpetrige- oder Salpetersäure binden können. Man spricht deshalb von der prädisponierenden Wirkung des Kalkes auf die Salpeterbildung im Erdboden. Die gebildeten Nitrate werden dann von anderen Fermentorganismen wieder zu Nitriten und weiter zu Ammoniak reduziert, auch wenn diesen Mikroben völlig genügend atmosphärischer Sauerstoff zur Verfügung steht. Nach den Untersuchungen von Frankland [4]) waren von 32 Formen von Mikroorganismen, welche aus der Luft und den natürlichen Wässern stammten, etwa die Hälfte imstande, eine Reduktion der Nitrate zu Nitriten zu bewirken. Giebt man zu gärendem Harn Nitrate, so lassen sich sehr bald Nitrite in demselben nachweisen [5]), welche mit zunehmender Fäulnis wieder verschwinden, weil sie in Ammoniak übergeführt werden. Finden sich Nitrite in Brunnenwässern, so hat man allen Grund eine Berührung der letzteren mit faulenden Stoffen anzunehmen. In Reinkulturen mancher Bakterien finden sich stets Nitrite, offenbar, weil derartige Mikroben die aus Ammoniak gebildeten Nitrite überhaupt nicht in Nitrate überführen. Namentlich ist diese Eigenschaft von den Cholerabacillen bekannt. Impft man dagegen eine Nährlösung gleichzeitig mit Cholerabacillen und Fäkalbakterien, so bleibt die Nitritbildung aus [6]), weil letztere Mikroben die von den

---

1) Vergl. Brefeld, a. a. O. und Bunge, Lehrbuch d. physiol. Chem., 1889, S. 168.

2) A. Fränkel, Virchow's Arch., Bd. 67, 1876, S. 67 und Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1875, No. 44. Vergl. auch H. Oppenheim, Pflüger's Arch., Bd. 23, 1880, S. 490, Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 368 und H. Zillessen, ebendas. S. 389.

3) Vergl. S. 11.

4) P. F. Frankland, Journ. chem. Soc., 1888, S. 373 und Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 21, 1888, Ref. S. 569. Vergl. auch Winogradsky, Recherches sur les organismes de la nitrification, Annal. de l'institut Pasteur, 1891, S. 577.

5) Vergl. F. Röhmann, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 114 und 236.

6) E. Salkowski, Ueber das „Cholerarot“ und das Zustandekommen der Choleraréaktion, Virchow's Arch., Bd. 110, 1887, S. 366.

Kommabacillen gebildeten Nitrite sogleich wieder zu Ammoniak reduzieren [1]).

Sehr erwähnenswert ist die erst seit wenigen Jahren bekannte Thatsache, daß gewisse Fermentorganismen auch freien Stickstoff aus der Atmosphäre assimilieren und in Nitrat umsetzen können. Dies ist durch zahlreiche Untersuchungen, namentlich von HELLRIEGEL und WILFARTH [2]), FRANK und BERTHELOT sichergestellt worden.

Bereits vor dieser Entdeckung war bei den Landwirten die Ansicht verbreitet, daß durch die Bebauung eines Feldes mit Leguminosen, namentlich mit Erbsen, Bohnen, Wicken und Lupinen, eine größere Fruchtbarkeit des Bodens sich erzielen lasse. Durch eine Reihe einwurfsfreier Versuche mit stickstofffreien Nährböden ist diese Annahme bestätigt worden. Man weiß jetzt, daß ein äußerst kleiner Pilz, welcher im Erdboden weit verbreitet ist, den Stickstoff der Atmosphäre binden kann, indem er ihn wahrscheinlich unter Aufnahme von Wasser in Ammoniumnitrit überführt, wobei nicht einmal eine Oxydationswirkung im eigentlichen Sinne erforderlich ist: $N_2+2H_2O=NOO.NH_4$ [3]). Dieser Pilz geht namentlich dann gern mit den Leguminosen eine Symbiose ein, wenn der Boden wenig Humus enthält. Er siedelt sich unter diesen Umständen an den Wurzeln der Leguminosen an, wodurch kleine Auftreibungen, sogenannte Wurzelknöllchen erzeugt werden. Wird Saft aus den bakterienhaltigen Wurzelknöllchen anderen Pflanzen derselben Gattung eingeimpft, so entstehen auch auf letzteren Wurzelknöllchen [4]). Da sich ein bedeutender Teil des angesetzten Stickstoffs auch in den unterirdischen Pflanzenteilen findet, hat nicht nur eine Bereicherung der Pflanze, sondern auch des Bodens an fixiertem Stickstoff statt.

Die unzählig verschiedenen Fermentorganismen wirken nun keineswegs auf alle Nährstoffe ein, sondern die Zersetzung erfordert, ähnlich wie bei der Enzymwirkung, nicht nur für jede Nahrstoffgruppe, sondern oft sogar für einzelne Substanzen derselben, spezifische Lebewesen, die morphologisch sehr verschieden sein können. Erfolgt ferner die Gärung ein und desselben Nährstoffs durch verschiedenartige Mikroben, so können diese in der Art ihrer Wirkung sehr erheblich von einander abweichen und daher aus ein und demselben Nährsubstrat ganz verschieden-

1) Vergl. auch O. LOEW, Katalytische Bildung von Ammoniak aus Nitraten, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 23, 1890, S. 675. Ueber die Fähigkeit der Cholerabakterien, auch zu ihren Kulturen gegebene Nitrate zu Nitriten zu reduzieren, vergl. PETRI, Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. 5, 1889, S. 561 u. 593.

2) HELLRIEGEL und WILFARTH, Untersuchungen über die Stickstoffnahrung der Gramineen und Leguminosen, Berlin 1888. B. FRANK, Die Pilzsymbiose der Leguminosen, Landwirtschaftl. Jahrb., Bd. 19, S. 523. BERTHELOT, Fixirung des Stickstoffs durch die nackte Ackererde und vermittels der Leguminosen, Compt. rend., Bd. 107, S. 372; Bd. 108, S. 700 und Bd. 109, S. 569. Vergl. auch PRAZMOWSKI, Landwirtschaftl. Versuchsstation., Bd. 37, S. 161 und Bd. 38, S. 5; sowie TH. SCHLOESING und LAURENT, Annales de l'institut Pasteur, 1892, S. 65.

3) Vergl. O. LOEW, Bildung von Salpetrigsäure und Ammoniak aus freiem Stickstoff, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 23, 1890, S. 1447.

4) E. BRÉAL, Compt. rend., Bd. 107, S. 397 und Bd. 109, 1889, S. 670.

artige Fermentationsprodukte erzeugen. Die Produkte der Gärungen sind also je nach dem Nährmaterial und ferner je nach der Form der Mikroorganismen, welche sie verursachen, sehr mannigfaltige, um so mehr, als endlich auch weiter ein und dieselbe Pilzform bisweilen auf mehrere Nährstoffe, jedesmal aber unter Bildung anderer Produkte, einwirken kann.

So wird zum Beispiel der Traubenzucker durch die Hefe in Aethylalkohol und Kohlensäure zerlegt ($C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_5OH + 2CO_2$). Ganz die gleichen Zersetzungsprodukte erzeugen aus dem Traubenzucker mehrere Mucorarten. Durch das Bacterium lactis erfährt der Traubenzucker eine Spaltung in Gärungsmilchsäure ($C_6H_{12}O_6 = 2 . CH_3 . CH(OH) . COOH$), durch den Bacillus butyricus in Buttersäure, Kohlensäure und Wasserstoff ($C_6H_{12}O_6 = C_4H_8O_2 + 2CO_2 + 2H_2$), wobei zu bemerken ist, daß derselbe Bacillus butyricus auch auf Milchsäure einwirkt, um genau dieselben Produkte, wie aus Traubenzucker, zu erzeugen, so daß in diesem Falle neben der Spaltung auch eine Synthese zustande kommt ($2C_3H_6O_3 = C_4H_8O_2 + 2CO_2 + 2H_2$). Durch mehrere Fermentorganismen, welche die sogenannte schleimige Gärung veranlassen, wird der Traubenzucker durch einen noch nicht völlig aufgeklärten Vorgang in Mannit übergeführt, wobei die Entwickelung von Kohlensäure wahrzunehmen ist. Endlich zersetzt der Kefirpilz, eine eigentümliche Hefeform, den Traubenzucker in Alkohol, Kohlensäure und Milchsäure, eine Gärung, welcher in derselben Weise auch andere Zuckerarten unterliegen.

Daß die Fermentorganismen, gleich den Enzymen, oft an ganz bestimmte Nährsubstrate gebunden sind, zeigt unter vielen anderen Beispielen das Bacterium coli commune. Während es auf Stärkelösung, auch unter den günstigsten Bedingungen, völlig unwirksam ist, zerlegt es mit Leichtigkeit den Milchzucker unter Bildung von Ameisensäure, Essigsäure und Milchsäure [1]).

Ebenso besitzen gewisse Mucorarten die Fähigkeit, Stärke und Dextrin zu verzuckern und dann weiter in Alkohol und Kohlensäure zu zersetzen. Bringt man sie aber auf Rohrzuckerlösung, so lassen sie dieselbe gänzlich unverändert [2]).

Am besten von allen Gärungsprozessen ist namentlich von seiten der Pflanzenphysiologen die Einwirkung der Hefe auf den Traubenzucker studiert worden [3]), wobei zu bemerken ist, daß viele der hier ermittelten Thatsachen auf alle möglichen durch Fermentorganismen hervorgerufenen Umsetzungen Anwendung finden.

Der Aethylalkohol, das gewöhnliche rückständige Gärungsprodukt der Hefe, ist nicht mehr nachweisbar, sobald der atmosphärische Sauerstoff ungehinderten Zutritt zur gärenden Flüssigkeit erlangt. Man be-

---

1) A. Baginsky, Zur Biologie der normalen Milchkotbakterien, Zeitschrift f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 353.

2) Gayon und Dubourg, Ueber die alkoholische Gärung des Dextrins und der Stärke, Compt. rend., Bd. 103, 1886, S. 885.

3) Brefeld, Verhandl. der Würzburger physik.-med. Gesellsch., N. F. Bd. 8, 1874, S. 96 und Landwirtschaftl. Jahrbücher, 1874. R. Pedersen, Meddelelser fra Carlsberg Labor., Kopenhagen 1878. Hansen, ebendas. 1879. Naegeli, Theorie der Gärung, München 1879, S. 23. Ferner: Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 225.

obachtet dann, unseren obigen Ausführungen entsprechend, lediglich eine Kohlensäureentwickelung. Dennoch wird offenbar auch unter diesen Umständen intermediär Alkohol gebildet, der aber nicht nach außen abgegeben, sondern sofort zu Kohlensäure und Wasser verbraunt wird ($C_2H_5.OH + 6O = 2CO_2 + 3H_2O$). Dies wird wenigstens bis zum höchsten Grade daraus wahrscheinlich, daß die Hefe auch beim ausgiebigen Sauerstoffzutritt genau so viel Zucker zersetzt, als bei beschränktem Luftzutritt, und ferner aus der Beobachtung, daß sogleich wieder Alkohol in der Flüssigkeit nachweisbar wird, sobald man den Sauerstoffzutritt auch nur etwas behindert. Auch in den phanerogamen Pflanzen scheint in derselben Weise ein Teil der ausgeatmeten Kohlensäure aus vorher gebildetem Alkohol hervorzugehen. Denn derselbe läßt sich in abgeschnittenen Blättern sogleich nachweisen, wenn sie in eine Kohlensäureatmosphäre gebracht und so in ihrer Sauerstoffaufnahme behindert werden[1]).

Die meisten Fermentorganismen scheinen von der Hefe allerdings darin abzuweichen, daß sie beim Ausschluß der Oxydationsvorgänge ihre Spaltungsprozesse in gänzlich veränderter Weise sich gestalten lassen, sodaß dabei Substanzen gebildet werden, welche dem Stoffwechsel der Mikroben, wie er beim ausgiebigen Sauerstoffzutritt statt hat, durchaus fremd sind.

Aus den Untersuchungen an der Hefe und an phanerogamen Pflanzen ist eine Beziehung hergeleitet, welche für die entsprechenden Vorgänge bei vielen Fermentorganismen nicht recht zutreffend ist, nämlich der Ausdruck „intramolekulare Atmung“[2]).

Die Pflanzenphysiologen bezeichnen hiermit die ohne Zutritt von atmosphärischem Sauerstoff in den Zellen zustande kommende Kohlensäurebildung, welche lediglich einer molekularen Umformung der von der Zelle aufgenommenen Nährstoffe ihre Entstehung verdankt. Der Ausdruck verlangt offenbar eine Entwickelung gasförmiger Produkte, speziell von Kohlensäure. Darin ist aber das Wesen des Prozesses, welchem diese Bezeichnung beigelegt wird, nicht begründet. Vielmehr soll nur ausgedrückt werden, daß die Endprodukte des Stoffwechsels in diesem Falle ohne von außen hinzutretenden Sauerstoff entstehen. Von diesen Endprodukten bildet nun allerdings bei der Hefe die Kohlensäure unter allen Umständen einen bedeutenden Anteil. Dennoch muß es für das Wesen des Prozesses gleichgiltig sein, wenn diese Kohlensäureentwicklung völlig verschwindet und ihr Material in der Form anderer, nicht gasförmiger Substanzen, zur Ausscheidung gelangt. Dies ist zum Beispiel bei der Milchsäuregärung des Traubenzuckers der Fall, welche ihrem Wesen nach durchaus der „intramolekularen Atmung“ entspricht.

Alle Fermentorganismen bedürfen zum Aufbau ihres Leibes stickstoffhaltigen Nährmaterials, falls sie nicht, wie gewisse bereits erwähnte Bakterien des Erdbodens, den atmosphärischen Stickstoff in Ammoniumnitrit überzuführen vermögen. Daher muß man den Kulturen von

1) Lechartier und Bellamy, Compt. rend., Bd. 69, S. 466 und Bd. 75, S. 1203.

2) Pfeffer, Wesen und Bedeutung der Atmung, Landwirtsch. Jahrbücher, 1878 (VII), S. 805 und Pflanzenphysiologie, I, S. 363, ferner: Arbeiten aus dem botan. Institut zu Tübingen, II, S. 636.

Fermentorganismen, welche, wie die Hefe, lediglich stickstofffreie Nährstoffe zersetzen, außer den gewöhnlichen Pflanzennährsalzen auch stickstoffhaltiges Material zuführen, falls man eine Vermehrung der Kultur beabsichtigt. Wird eine solche Vermehrung nicht angestrebt, so können meist die Leiber der zerfallenden älteren Zellen das nötige stickstoffhaltige Material zum Aufbau der jungen Zellen liefern. Dies Bedürfnis nach stickstoffhaltiger Nahrung ist ohne weiteres verständlich, wenn man bedenkt, daß die Leiber aller Mikroben zum großen Teil aus Proteïnsubstanzen bestehen. Als stickstoffhaltiges Nährmaterial können Proteïnstoffe, Amidosäuren, Säureamide, aber ausnahmslos auch Nitrate oder Ammonsalze dienen. Manche Bakterien scheinen in dieser Beziehung besonders anspruchsvoll zu sein, denn man findet, daß gewisse Formen, welche auf stickstofffreies Nährmaterial angewiesen sind, nicht im geringsten auf dasselbe einwirken, wenn nicht gleichzeitig stickstoffhaltige Produkte zugegen sind. Bringt man zum Beispiel das Bacterium coli commune in eine völlig reine Milchzuckerlösung, so ist seine Einwirkung gleich Null. Sobald man aber nur die geringste Menge Eiweiß oder einer beliebigen anderen stickstoffhaltigen Nährsubstanz hinzufügt, tritt unter starker Vermehrung des Bacteriums eine energische Zersetzung des Milchzuckers in Ameisensäure, Essigsäure und Milchsäure ein [1]).

Im Gegensatz zu der großen Mehrzahl der übrigen Fermentationen, kommt bei der Betrachtung der Zersetzungsgleichungen die Wirkung der Hefe, ebenso wie die des Buttersäure- und Milchsäurefermentes, ohne Hydratation zustande. Aber diese Ausnahmen sind offenbar nur scheinbare, denn auch diese Gärungen bedürfen wie alle übrigen Fermentationsprozesse unbedingt des Wassers. Bei der Wirkung der Hefe und des Buttersäurefermentes kann man sich übrigens vorstellen, daß zunächst die Kohlensäure als Hydrat entstehen muß ($C_6H_{12}O_6 + 2H_2O = 2C_2H_5 . OH + 2CO\genfrac{}{}{0pt}{}{OH}{OH}$; $C_6H_{12}O_6 + 2H_2O = C_4H_8O_2 + 2CO\genfrac{}{}{0pt}{}{OH}{OH} + 2H_2$), was auf die Milchsäuregärung allerdings keinen Bezug hat.

Bei den gewöhnlichen Gärungsprozessen der Fermentorganismen entstehen neben den direkten, in großer Menge auftretenden Spaltungsprodukten der Nährstoffe regelmäßig auch Substanzen, welche wahrscheinlich als Zerfallsprodukte von Zellbestandteilen betrachtet werden müssen.

Dennoch ist es in den meisten Fällen ungemein schwer, mit Sicherheit zu entscheiden, ob diese in den Nährflüssigkeiten in geringer Menge gefundenen Verbindungen als nebenher gebildete direkte Gärungsprodukte, oder als eigentliche Stoffwechselprodukte der Fermentorganismen zu betrachten sind.

Würde eine Mikrobe, welche auf verschiedenartigen Nährstoffen gedeiht, gewisse Substanzen unter allen Umständen erzeugen, so müssten letztere allerdings als eigentliche Stoffwechselprodukte des Fermentorganismus betrachtet werden. Aber für das Gedeihen der meisten Gärungserreger ist ja ein spezifisches Nährsubstrat unbedingt erforderlich. Als Nebenprodukte der Alkoholgärung sind das Glycerin und die Bernsteinsäure bekannt, die sich in geringer Menge bei jeder Hefe-

---

1) A. Baginsky, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 353.

gärung des Traubenzuckers bilden. Es ist noch fraglich, ob diese Stoffe als spezifische Stoffwechselprodukte der Hefezellen, oder als Spaltungsprodukte des zersetzten Zuckers zu gelten haben.

Udransky [1]) hat versucht, diese Frage dadurch zu entscheiden, daß er zuckerfreie Hefe in eine Lösung von 6—12 Proz. Alkohol brachte. Er fand in der That, daß nach einer Reihe von Tagen die in der Hefe an und für sich vorhandene Glycerinmenge um 130 Proz. zugenommen hatte, wiewohl in diesem Falle die Möglichkeit einer Zuckervergärung nicht vorlag. Dieser Versuch scheint indessen wenig zu beweisen, da die Nährflüssigkeit einen stark faulen Geruch bekommen hatte und die Hefe sich teilweise in voller Fäulnis befand. Es ist denkbar, daß die Zunahme des Glycerins durch die Einwirkung gewisser Bakterien auf die Leibessubstanz der Hefe zu erklären ist.

In manchen Fällen giebt ein Vergleich der chemischen Konstitution des Gärmaterials mit derjenigen der Gärungsprodukte einen Anhaltspunkt für die Unterscheidung zwischen den Substanzen, welche durch die direkte Spaltung des Nährmaterials entstanden sind, und jenen, welche aus dem Stoffwechsel oder dem Zerfall der gärungserregenden Zellen selbst hervorgehen.

Bei den Zersetzungen der Proteïnsubstanzen durch pathogene Bakterien ist es demnach zweifelhaft, ob die sogenannten Toxine als direkte Spaltungsprodukte des Nährsubstrates zu betrachten sind. Diese Produkte entstehen allerdings nur dann, wenn solche Fermentorganismen in zersetzungsfähigen Nährflüssigkeiten vegetieren, aber auf anders geartetem Nährmaterial, z. B. auf Kohlehydraten, vermögen derartige Mikroben kaum zu gedeihen. Dagegen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die aromatischen Produkte, welche zunächst bei der Fäulnis aus den Eiweißkörpern entstehen, wie das Tyrosin, Indol und Skatol, ihre Bildung einer direkten Spaltung des Nährmaterials verdanken, denn dieselben Stoffe entstehen ja auch bei den Zersetzungen der Eiweißkörper, welche man mittels gespannter Wasserdämpfe, beziehungsweise mittels schmelzenden Kalihydrats erreicht.

Als ein Zerfallsprodukt von Zellbestandteilen muß andererseits nach den Befunden von Kramer [2]) die Substanz betrachtet werden' welche als Schleim bei der sogenannten schleimigen Gärung erscheint. Es sind eine Reihe von verschiedenen Fermentorganismen bekannt, welche eine Zersetzung aller löslichen Kohlehydrate in Mannit und Kohlensäure bewirken. Namentlich die Milch, sowie Fruchtsäfte, z. B. Zuckerrübensaft und junger Wein, bilden für diese Mikroorganismen passende Nährlösungen. Die in den gärenden Flüssigkeiten regelmäßig vorhandene schleimige Substanz ist nach Kramer eine eigentümliche Celluloseart, welche offenbar aus den äußeren Membranschichten der Gärungserreger stammt.

Daß die Fermentorganismen, im Gegensatz zu den Enzymen, gegen komprimierten Sauerstoff sehr empfindlich sind, wurde bereits erwähnt. Man hat auch untersucht, wie sich die Mikroben gegenüber einer Vermehrung des atmosphärischen Druckes verhalten. Während frühere

---

1) L. v. Udransky, Studien über den Stoffwechsel der Bierhefe, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 539.

2) E. Kramer, Studien über schleimige Gärung, Monatshefte für Chemie, Bd. 10, 1889, S. 467.

Untersuchungen keine Störungen der Fermentationen unter diesen Umständen ergaben, fand in neuerer Zeit Regnard [1]), daß man in hohem Grade fäulnisfähige Substanzen, welche noch dazu mit Fäulnisbakterien geimpft wurden, beliebig lange bei Zimmertemperatur unverändert erhalten kann, wenn man sie einem Druck von 6—700 Atmosphären aussetzt. Es wurden die betreffenden Substanzen nach drei Wochen noch völlig frisch vorgefunden, während sich Kontrollproben derselben Nährlösungen unter normalem Druck sehr schnell zersetzt hatten. Dieser Befund schließt übrigens nicht aus, daß sich trotzdem Fermentorganismen an den tiefsten Stellen des Meeresbodens finden. Dies muß schon deshalb zugegeben werden, weil dort bekanntlich viel höher organisierte Wesen leben, welche sich den hohen Druckverhältnissen angepaßt haben.

Seitdem es gelungen ist, die Fermentorganismen durch Filtration von ihren Nährflüssigkeiten zu trennen, hat man auch versucht, Analysen der Leibessubstanz von Fermentorganismen auszuführen.

Nencki [2]) untersuchte nach dieser Richtung morphologisch homogene Fäulnisbakterien, welche er auf Gelatine unter Zusatz von Pankreassaft gezüchtet hatte.

Er fand die von der Nährflüssigkeit abfiltrierten und vollkommen gereinigten Bakterien hauptsächlich aus Eiweiß bestehend. Die reifen, lufttrockenen Organismen enthielten nämlich circa 84 Proz. Eiweiß, 6 Proz. Fett, 5 Proz. Asche und 5 Proz. Cellulose. Wurden die Bakterien mit 0,5-proz. Kalilauge behandelt, so gingen nicht weniger als 90 Proz. der Eiweißsubstanzen in Lösung. Das eiweißhaltige Filtrat wurde beim Neutralisieren nicht gefällt, was gegen die Annahme spricht, daß bei der Auflösung durch die Kalilauge eine Denaturierung der Eiweißstoffe im gewöhnlichen Sinne eintrat. Aber auch den Globulinen können die in Lösung gegangenen Eiweißstoffe nicht zugezählt werden, da sie in reinem Wasser und auch in verdünnten Säuren leicht löslich waren. Hiernach hätten sie am meisten Aehnlichkeit mit den eigentlichen Albuminen. Giebt man aber zu der Eiweißlösung in verdünnten Säuren auch nur wenig Kochsalz, so fällt das Eiweiß sofort aus. Namentlich diese Reaktion beweist, daß es sich doch um Eiweißsubstanzen eigener Art handelt. Nencki hält das durch Kalilauge in Lösung gebrachte Eiweiß für eine einheitliche Substanz und bezeichnet es als „Mykoproteïn“. Die elementare Zusammensetzung desselben ist von derjenigen aller bekannten Eiweißstoffe nicht abweichend, doch enthält nach Nencki die Substanz auffallenderweise keinen Schwefel. Auch die Prüfung auf Phosphor ergab ein negatives Resultat.

Es ist nun sehr bemerkenswert, daß weitere Analysen der verschiedenen Fermentorganismen eine ganz auffallende Verschiedenheit in der chemischen Zusammensetzung ihrer Leibessubstanz ergeben haben,

1) P. Regnard, Sur la putréfaction sous les hautes pressions, Compt. rend. Soc. Biol., Bd. 1, 1889, S. 124.

2) M. Nencki, Ueber das Eiweiß der Milzbrandbacillen, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 17, 1884, S. 2605. Vergl. auch A. Dyrmont, Arch. f. exper. Pathol., Bd. 21, 1886, S. 309. L. Vincenti, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 1881. V. Bovet, Monatshefte f. Chemie, Bd. 9, 1888, S. 1152. James Kunz, Monatshefte f. Chemie, Bd. 9, 1888, S. 36. Hammerschlag, ebendas. Bd. 10, 1889, S. 9.

eine Ungleichheit, welche sonst weder im Tier- noch im Pflanzenreich in dieser Weise zu finden ist. Als NENCKI mehrere Gramm Milzbrandbakterien aus deren Reinkulturen in genau derselben Weise, wie die Fäulnisbakterien, isolierte, erhielt er von den vorigen ganz abweichende Resultate, obgleich die Milzbrandbakterien den gewöhnlichen Fäulnisbakterien morphologisch und auch bezüglich der Art ihrer Vermehrung sehr ähnlich sind.

Von Eiweißsubstanzen, welche sich wie das Mykoproteïn verhalten, sind in den Anthraxbacillen nur Spuren vorhanden. Dagegen zeigt hier die Hauptmasse der Eiweißsubstanzen ebenfalls einen ganz eigentümlichen Charakter. Sie lassen sich allerdings, ebenso wie das Mykoproteïn, leicht durch verdünnte Kalilauge den Bakterien in großer Menge entziehen, fallen aber im Gegensatz zum Mykoproteïn beim Neutralisieren vollkommen aus. Insofern diese Eiweißstoffe der Anthraxbacillen in reinem Wasser und Neutralsalzen vollkommen unlöslich sind, haben sie mit den denaturierten Eiweißkörpern Aehnlichkeit. Sie unterscheiden sich aber von diesen durch ihre vollkommene Unlöslichkeit in Essigsäure und in Mineralsäuren. Eine gewisse Aehnlichkeit könnte vielleicht auch mit den Nukleoalbuminen gefunden werden, aber die Substanzen erwiesen sich vollkommen frei von Phosphor und gaben, ebenso wie das Mykoproteïn, nach der Zerstörung mittels Kali und Salpeter keine Spur Schwefelsäure, obgleich ein halbes Gramm Eiweiß zu dieser Probe verwendet wurde. Der in Kalilauge lösliche Eiweißstoff der Milzbrandbacillen wird von NENCKI als „Anthraxproteïn“ bezeichnet.

NENCKI schließt aus seinen Befunden, daß für das lebende protoplasmatische Eiweiß der Gehalt an Schwefel nicht unumgänglich nötig sei. Diese Anschauung scheint indessen nicht völlig gerechtfertigt, weil es unterlassen wurde, auch die in Kalilauge unlöslichen Eiweißstoffe der Bakterien auf einen Gehalt an Schwefel zu prüfen.

Ueber die Wirkungsweise der Fermentorganismen bei ihrer spaltenden Thätigkeit ist ebensowenig mit Sicherheit bekannt, als über diejenige der lebenden Zellen überhaupt. Auch hier herrschen lediglich hypothetische Vorstellungen, von denen die Theorie von NAEGELI [1]) den beobachteten Erscheinungen wenigstens zum Teil Genüge leistet und daher hier erwähnt werden soll.

Wir hatten vorher die Enzymwirkung mit den Kontaktwirkungen verglichen, wie sie von gewissen Metallen geäußert wird. Nimmt man an, daß hierbei bestimmte Atome der komplizierten Moleküle stärker angezogen werden als die übrigen und dadurch eine neue Gruppierung der Atome, unter einem Zerfall des ursprünglichen Moleküls, bewirkt wird, so muß diese Vorstellung nach NAEGELI dahin erweitert werden, daß hierbei nicht nur die Anziehung gegen gewisse Atome, sondern auch die Uebertragung von Bewegungserscheinungen in Betracht kommen kann.

Nach den Vorstellungen der Molekularphysik vollführen die Moleküle der Materie schwingende Bewegungen um einen Gleichgewichtspunkt. Diese schwingenden Bewegungen kommen auch jedem Atom und jeder Atomgruppe im Molekül zu. Wenn die Temperatur steigt, so verwandelt die Substanz einen Teil der aufgenommenen lebendigen Kraft in Spannkraft, indem die Moleküle sowie deren Atome und Atom-

---

1) C. v. NAEGELI, Theorie der Gärung, München 1879, S. 26.

gruppen lebhafter sich bewegen und innerhalb größerer Ausschläge schwingen. Bei jeder chemischen Verbindung erreicht man infolgedessen einen Punkt, wo durch die Erhöhung der Temperatur früher oder später die Bewegungen innerhalb der Moleküle so intensiv werden, daß dieselben zerfallen, sich zersetzen und unter Umständen neue Kombinationen eingehen.

Wenn nun weiter bei einer Temperatur, welche einen molekularen Zerfall noch nicht zur Folge hat, sich zwei Substanzen innig mit einander mischen, wie etwa in einer wässrigen Lösung Eiweißstoffe oder Kohlehydrate mit Enzymen, so werden ihre Moleküle in unmittelbarer Nähe sich befinden und auf einander wirken können. Besitzen beide Substanzen vor der Berührung ungleiche Bewegungszustände, wie dies von NAEGELI bei den Enzymen gegenüber den Nährstoffen vermutet wird, so kann man annehmen, daß sich durch gegenseitige Einwirkung die Tendenz eines Ausgleiches der verschiedenartigen Bewegungszustände geltend macht. Da die Schwingungen der Enzymmoleküle als ganz besonders lebhafte gedacht sind, so müssen im weiteren Verfolg der eben entwickelten Anschauung auch die Bewegungen in den Nährstoffmolekülen gesteigert werden. Hierdurch wird aber nach NÄGELI das frühere Gleichgewicht in den Nährstoffmolekülen gestört, was bei deren wenig fest gefügten Atomgruppen einen Zerfall in kleinere Moleküle zur Folge hat, während die lebhaft schwingenden, aber stabil gebauten Enzymmoleküle unverändert bleiben. Sie könnten ja auch bei ihrem Zusammentreffen mit den Nährstoffmolekülen nur eine Verminderung ihrer molekularen Bewegungen erfahren.

Ganz wie die Enzyme, wirken nach der Anschauung von NAEGELI auch jene Agentien, welche eine künstliche Spaltung der Nährstoffe veranlassen. Löst man Dextrin in verdünnter Schwefelsäure und kocht, so werden durch die Bewegungen der lebhafter schwingenden Schwefelsäuremoleküle die Schwingungen der Atomgruppen in den Dextrinmolekülen so gesteigert, daß letztere unter Aufnahme von Wasser in mehrere Traubenzuckermoleküle sich spalten. Daß bei höherer Temperatur und größerer Konzentration der Schwefelsäure die Wirkung eine energischere ist, wird hiernach verständlich.

Entsprechend der Enzymwirkung, läßt NAEGELI auch die Fermentorganismen bei ihrer Thätigkeit molekulare Schwingungszustände auf die Nährstoffe übertragen, wodurch das Gleichgewicht in dem Gärmaterial gestört und dasselbe zum Zerfall gebracht wird. Während aber die Enzyme als einheitliche chemische Verbindungen wirken, beruht die Wirkung der Fermentorganismen auf den kombinierten Molekularbewegungen der mannigfaltigen Substanzen, aus denen das lebende Protoplasma besteht.

Für das Verhältnis der verschiedenen Fermentorganismen zu einander ist es bemerkenswert, daß die Thätigkeit des einen Fermentorganismus, die Ernährung und das Wachstum aller übrigen Mikroben benachteiligt, welche für anders geartete Gärungen organisiert sind [1]).

Bringt man z. B. ungleichartige Sproßpilze in die nämliche, durchweg homogene Nährflüssigkeit, so vermehren sich allerdings anfänglich alle die verschiedenen Keime. Dies dauert aber nur so lange, als die

---

1) C. v. NAEGELI, a. a. O. S. 76.

Mikroben noch wenig zahlreich sind und daher in der Flüssigkeit derartig sich verteilen, daß sie einander nicht beeinträchtigen können. Sobald aber die Fermentorganismen, zahlreicher geworden, auf einander einwirken, beobachtet man, daß nur die eine Species sich stark vermehrt, während dagegen das Wachstum der übrigen gänzlich stille steht. Hierauf beruht auch die Thatsache, daß die Hefe der Bierbrauer meist völlig rein ist von anderen Mikroben. Sie kann bei jahrelangem Betrieb, während dessen eine große Menge von Zellgenerationen gebildet werden, diese Reinheit behalten. Nichtsdestoweniger erfolgt die Vermehrung der Hefe in einer neutralen zuckerhaltigen Nährlösung, der sogenannten Bierwürze, welche offenbar für die verschiedenen Bakterienformen eine noch geeignetere Nährlösung bildet, als für die Hefe selbst. Zu letzterem Schluß drängt wenigstens die Erfahrung, daß man regelmäßig durch spontane Infektion eine überwuchernde Bakterienvegetation erhält. wenn man in die Bierwürze nur eine Spur von Hefe bringt.

Aber auch die begleitenden Umstände, unter denen man die Bierwürze gären läßt, sind nicht die Ursache, weshalb die Bakterien beim Brauereibetrieb sich nicht vermehren. Denn impft man Bierwürze mit Hefe und Bakterien, beide in Spuren, so gewinnen die letzteren nach einiger Zeit unter allen äußeren Umständen die Oberhand, bei jeder beliebigen Temperatur, bei jedem Zusatz von Alkohol oder Hopfenbitter, falls hierdurch die Vegetation nicht überhaupt unterdrückt wird, und ebenso bei vollständiger Sättigung der Flüssigkeit mit Kohlensäure, auch bei Vereinigung mehrerer oder aller dieser Umstände.

Gelangen dagegen zur Aussaat in die Würze größere Hefemengen und nur sehr wenig Spaltpilze, so vermehrt sich unter allen Umständen nur die Hefe, während die vorhandenen Bakterien gar nicht wachsen.

Um diese verschiedenen Thatsachen zu erklären, könnte man daran denken, daß die Hefepilze Stoffe ausscheiden, die anderen Fermentorganismen schädlich sind. Indessen ist dies keineswegs der Fall. Denn das Hefenwasser, selbst wenn es die Ausscheidungsprodukte der Bierhefe in größter Menge enthält, gehört zu den besten Nährflüssigkeiten der Bakterienvegetationen, auch die darin vorhandenen Alkoholmengen verhindern die Spaltpilze nicht zu wachsen. Man braucht nur die Hefe einer gärenden Flüssigkeit in irgend einem beliebigen Stadium durch Erhitzen zu töten und dann nach dem Erkalten Spuren von Hefe zugleich mit Bakterien darin auszusäen, um zu beobachten, daß die letzteren stets die Oberhand gewinnen.

Es könnte danach scheinen, daß allein die größere Zahl der Hefezellen bei der Konkurrenz mit den übrigen Fermentorganismen vorteilhaft und maßgebend sei. Doch ist dies an und für sich auch nicht das Wesentliche. Denn bringt man zahlreiche Hefezellen mit denkbar wenig Bakterien in eine neutrale Zuckerlösung, so vermehren sich allerdings lediglich die Hefezellen, solange die Gärung dauert. Sowie dieselbe aber infolge von Zuckermangel träge wird oder gar aufhört, fangen jene an sich stark zu vermehren, während das Wachstum der Hefe stille steht.

Der Grund, warum eine größere Menge von Hefe bei der Konkurrenz mit wenig Bakterien stets die Oberhand gewinnt, liegt offenbar allein darin, daß mit der Anwesenheit einer größeren Zahl von Hefepilzen auch gleichzeitig schnell ein entsprechend hoher Grad von Gärungsintensität eintritt.

Dieser günstige Einfluß der vorhandenen Alkoholgärung auf die

Lebensthätigkeit der Hefe und umgekehrt auf die Unterdrückung der übrigen Fermentorganismen, ist nach der Anschauung von NAEGELI darauf zurückzuführen, daß die Gärbewegung nicht bloß innerhalb des Protoplasmas der Hefezelle, sondern auch von dort auf die Zellflüssigkeit und von dieser auf die außerhalb der Zelle befindliche Lösung übertragen wird. Liegt eine Hefezelle isoliert in der Flüssigkeit, so werden deren Gärungsschwingungen in einer bestimmten Entfernung unmerkbar gering. Wenn aber zahlreiche Hefezellen durch eine Zuckerlösung verteilt sind, so geraten bald alle Zuckermoleküle in analoge Schwingungszustände, die jedoch nur in den Hefezellen selbst stark genug sind, um eine Spaltung des Zuckers zu bewirken.

Weiter stellt sich NAEGELI vor, dass die ungleichen molekularen Schwingungen im Protoplasma der verschiedenen Fermentorganismen auch ungleiche Schwingungszustände in den Zuckermolekülen bedingen, welche in eigenartigen Störungen des Gleichgewichts bestehen und daher auch zu specifischen Spaltungen führen, als welche die Alkohol-, Milchsäure- und Mannitgärung gelten. Wenn nun zahlreiche Hefepilze und nur wenig andere Fermentorganismen in einer Zuckerlösung verteilt sind, so wird die Flüssigkeit in die besonderen Schwingungszustände der Alkoholgärung versetzt. Die wenigen Bakterien vermögen dagegen nicht aufzukommen, sie können nicht einmal den nächstliegenden Zuckermolekülen die der Milchsäuregärung oder Mannitgärung entsprechenden Schwingungszustände mitteilen. Es müssen im Gegenteil die durch die ganze Flüssigkeit verbreiteten, der Alkoholgärung zukommenden Bewegungen bis in die Zellen der Spaltpilze hinein ihre Wirkung äußern und hier die normalen Bewegungszustände des Protoplasmas beeinträchtigen. Denn da jeder Fermentorganismus eigentümliche Bewegungszustände auf seine Nährflüssigkeit überträgt, so muß er durch anders geartete Bewegungszustände dieser Flüssigkeit abnorm, also krankhaft berührt werden. Hiernach wird es nach NÄGELI begreiflich, daß eine reiche Vegetation von Hefe spärlich vorhandene andere Fermentorganismen am Wachstum und an der Vermehrung hindert und somit unterdrückt.

Bevor wir die allgemeine Betrachtung der Fermentorganismen abschließen, sollen nur noch einige Bakterienformen, welche ein besonderes chemisches Interesse beanspruchen, kurz erwähnt werden.

In Bezug auf die eigene Art ihres Stoffwechsels bilden unter den Fermentorganismen eine sehr auffallende Erscheinung die sogenannten Schwefelbakterien, auch Sulfurarien oder Beggiatöen genannt [1]). Diese Mikroben nehmen von den eigentlichen Nährstoffen nur so viel auf, als sie zum Aufbau ihres Leibes benötigen. Im übrigen dient ihnen als Kraftquelle der Schwefelwasserstoff. Sie oxydieren dieses Gas zu Schwefel, welchen sie in ihrem Innern in der Form kleiner Körnchen aufspeichern. Je nach Bedarf wird dann dieser Schwefel von den Beggiatöen zu Schwefelsäure oxydiert und als solche nach außen abgeschieden. Man findet diese niederen Lebewesen in schwefelwasserstoffhaltigen Süßwässern, aber auch im Meerwasser. Hier überziehen sie in

---

1) F. COHN, Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 3, 1867, S. 54. AD. ENGLER IV. Bericht der Kommission zur wissenschaftl. Untersuchung der Deutschen Meere, Berlin 1881. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 438. SERGIUS WINOGRADSKY, Bot. Zeit., 1887, No. 31 und No. 37.

der Form einer festen Decke Schlammmassen, in denen eine Entwickelung von Schwefelwasserstoff infolge der Thätigkeit anderer Fermentorganismen vor sich geht. Derartige bakterielle Prozesse, welche den Schwefelbakterien zu Gute kommen, sind außer der Eiweißfäulnis auch die Cellulosegärung bei Gegenwart von Gyps, weil das hierbei entstehende Grubengas auf Calciumsulfat unter Bildung von Schwefelwasserstoff einwirkt: $CH_4 + SO_4 Ca = CO_3 Ca + SH_2 + H_2 O$ [1]). Bringt man die Sulfurarien in reines Brunnenwasser, wo ihnen kein Schwefelwasserstoff zur Verfügung steht, so leben sie nur so lange, als ihr Vorrat an abgelagerten Schwefelkörnchen reicht. Sobald diese verbraucht sind, gehen die Bakterien zu Grunde. Ebenso sterben sie ab, wenn ihnen der Sauerstoff entzogen wird, was erklärlich ist, da sie ohne denselben den Schwefel nicht als Energiequelle verwerten können. Die Beggiatöen sind demnach ausgesprochene Aërobien.

Chemisch interessant sind ferner die bei manchen Fäulnisprozessen, aber auch im Meerwasser beobachteten phosphorescierenden oder Photobakterien. Ihre Lichtwirkung beruht offenbar, wie diejenige der phosphorescierenden Insekten [2]), auf der lebhaften Oxydation einer allerdings noch unbekannten Substanz. Dies geht ohne weiteres daraus hervor, daß diese Bakterien nicht mehr leuchten, wenn sie in einer Kohlensäureatmosphäre gehalten werden. Die Phosphorescenz verschwindet auch beim schwachen Ansäuern der bakterienhaltigen Flüssigkeiten, um beim Zusatz von sehr verdünnten Alkalikarbonaten wieder aufzutreten. Alle protoplasmazerstörenden Agentien vernichten die Leuchtkraft definitiv, also starke Säuren und Alkalien, Alkohol, Chloroform sowie Hitze von 60° C [3]). Mit Hilfe dieser niederen Lebewesen läßt sich entscheiden, ob Spuren von Sauerstoff in einer Flüssigkeit vorhanden sind, welche sich mit chemischen Mitteln gar nicht mehr nachweisen lassen. Bringt man nämlich in eine Nährlösung der Photobakterien indigschwefelsaures Natron und reduziert dasselbe, etwa durch Schwefelnatrium, so wird die Flüssigkeit zuerst völlig entfärbt, und dann erst hört das Leuchten der Bakterien auf. Läßt man nunmehr Luft hinzutreten, so bemerkt man wieder die Leuchterscheinung, bevor noch die geringste Bläuung des Indigos nachweisbar ist [4]).

Einen eigentümlichen Stoffwechsel, welcher von dem aller höheren und niederen Pilze abweicht und vielmehr Beziehungen gewinnt zum Stoffwechsel der chlorophyllhaltigen Pflanzen, zeigen gewisse Mikroben, die Engelmann [5]) als Purpurbakterien beschrieben hat. Sie sind durch den Besitz eines roten Farbstoffs, des Bacteriopurpurins ausgezeichnet. Es kann hier nicht auf die sehr bemerkenswerten Bewegungserschei-

1) Vergl. Hoppe-Seyler, a. a. O. S. 437.

2) Vergl. S. 12.

3) Raphael Dubois, Untersuchungen über die tierische Phosphorescenz, Compt. rend. soc. biol., Bd. 41, S. 611, Compt. rend., Bd. 107, S. 502 und: Les microbes lumineux, Lyon 1889. A. Giard und A. Billet, Compt. rend. soc. biol., Bd. 41, S. 593, und A. Giard, Untersuchungen über die pathogenen Leuchtbakterien, Compt. rend. soc. biol., Bd. 42, 1890, S. 188.

4) M. W. Beyerinck, Ref. i. Physiol. Centralbl., Bd. 3, 1889, S. 689.

5) Th. W. Engelmann, Die Purpurbakterien und ihre Beziehungen zum Licht, Bot. Zeit., 1888, No. 42—45 und Pflüger's Arch., Bd. 42, 1888, S. 183.

nungen eingegangen werden, welche die Purpurbakterien erkennen lassen, je nachdem sie schwach, stark oder mit verschiedenartigen Strahlen belichtet werden. Chemisch interessant ist ihre Fähigkeit, mit Hilfe des Bacteriopurpurins, welches ein echtes Chromophyll ist, im Lichte Kohlensäure zu assimilieren, um dagegen Sauerstoff zu entwickeln, worin sie also den chlorophyllhaltigen Pflanzen durchaus gleichen. Sie suchen daher in den Flüssigkeiten, in denen sie schwimmen, Orte mit niederer Sauerstoffspannung auf. Bringt man sie in ein enges, vertikal gestelltes Glasrohr, so entfärbt sich die oberste Schicht, wo die größte Sauerstoffspannung herrscht, sehr bald, weil die Bakterien in die unteren Wasserschichten wandern. Doch wird die oberste Schicht sogleich wieder rot, wenn man Wasserstoff über die Oberfläche der Flüssigkeit leitet, wodurch die Sauerstoffspannung hier sinkt. Die Purpurbakterien entwickeln sich nur im Lichte und werden im Dunkeln nach längerer Zeit farblos, gleichen also auch hierin den chlorophyllhaltigen Pflanzen.

In pathologischer Beziehung bedeutungsvoll sind endlich jene Fermentorganismen, welche bei ihrer Einwirkung auf Eiweißkörper giftige Stoffe, entweder organische Basen oder toxisch wirkende Proteïnsubstanzen erzeugen. Diese Mikroben sollen bei der Besprechung der Fäulnisvorgänge im Darm berücksichtigt werden.

Vierter Abschnitt.

Die Verdauung.

Wir sahen in der Einleitung, daß die tierische Zelle nur dann zu ihren vitalen Leistungen befähigt ist, wenn ihr von außen her eine gewisse Summe von Spannkraft in der Form von organischer Nahrung zugeführt wird, welche sie in lebendige Kraft umsetzen kann. Diese Nährstoffe sind in Bezug auf ihre chemische Zusammensetzung besprochen worden.

Ferner haben wir in der Oxydation und der Spaltung die beiden Mittel kennen gelernt, durch welche eine Zersetzung von Nährstoffen in den Organismen möglich ist. Die Oxydationsprozesse verlegten wir, wenigstens bei den tierischen Organismen, in die protoplasmatischen Teile der Zellen, während sich die Spaltungsvorgänge nachweislich nicht nur in den Zellen abspielen, sondern auch außerhalb derselben durch die ungeformten Fermente vorbereitet werden können. Diese Veränderung der Nährstoffe durch die Enzyme ist nur eine spezielle Form von Vorgängen, die wir unter dem Begriff der Verdauung zusammenfassen.

Erstes Kapitel.

Begriff der Verdauung.

Unter Verdauung oder Digestion wird im weiteren Sinne die Gesamtheit aller derjenigen Prozesse verstanden, welche dazu dienen, den rohen Nährstoff in das für die Ernährung der Zelle geeignete Material überzuführen. Hierbei ist es gleichgiltig, ob sich diese Umwandelung des Nährmaterials an der Oberfläche der Organismen, im Darmkanal der Tiere oder erst nach der Resorption in deren Säftemasse vollzieht.

Nicht unter den Begriff der Verdauung fällt die Assimilation der chlorophyllhaltigen Pflanzenzelle, worunter man speziell die Fähigkeit derselben versteht, unter Lichteinwirkung das Kohlendioxyd zu reduzieren, um dessen Kohlenstoff mit Hilfe von Wasser unmittelbar zur synthetischen Erzeugung von Stärke zu benutzen.

Die Verdauung in diesem weiteren Sinne läßt sich nach Cl. Bernard [1]) in eine superfizielle und eine interstitielle Form scheiden.

---

1) Cl. Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie, T. II, Paris 1879.

Die superfizielle oder, wie KRUKENBERG[1]) sie richtiger nennt, die sekretive Verdauung verläuft an der Oberfläche der Organismen und ist mit der Verdauung im gewöhnlichen Sinne identisch, wenn wir die Darmwand zur Oberfläche der Tiere rechnen, was ja wohl zulässig ist. Sie kommt ausnahmslos dadurch zustande, daß enzymatisch wirkende Sekrete gegen die Oberfläche der Organismen abgesondert werden. Diese sekretive Verdauung ist bei den höheren Tieren allgemein verbreitet, bei den chlorophyllhaltigen Pflanzen dagegen zurücktretend, wiewohl sie auch dort, nämlich bei den Insectivoren, beobachtet wird. Vielleicht kommt diese Verdauungsform bei den höheren Pilzen in Frage, wenn man annimmt, daß der Aufnahme der Cellulose, welche diesen Pilzen den Kohlenstoff liefert, ein Lösungsprozeß dieses Kohlehydrates vorausgehen muß. Eine Rolle spielt endlich die sekretive Verdauung bei allen denjenigen Fermentorganismen, welche gegen ihre Nährlösungen Enzyme abgeben.

Die interstitielle, protoplasmatische oder, wie KRUKENBERG sie auch bezeichnet, cellulare Verdauung kann in verschiedener Weise auftreten.

Bei einzelligen Wesen, wie den Amöben, nimmt die Zelle ohne weiteres die Nährstoffe auf, um sie ihren Bedürfnissen entsprechend umzugestalten. Bei mehrzelligen Organismen, wie den Hydromedusen, scheint sich diese Verdauungsform in mehreren Stadien abzuspielen, indem die oberflächlichen Zellschichten das Rohmaterial aufnehmen und vorläufig umgestalten, um es zur weiteren Verarbeitung und Deponierung an die tieferen Zellen abzugeben. Die oberflächlichen Zellschichten besitzen hier also noch die Funktion, welche bei den höheren Tieren den Verdauungssäften zufällt. Gesellt sich endlich bei den Tieren der cellularen Verdauung noch die sekretive hinzu, so ist erstere, die cellulare, nicht an bestimmte Organe gebunden, sondern kann in jeder Zelle vor sich gehen. Es wird dann in den Zellen das durch vorausgegangene sekretive Verdauung der Säftemasse einverleibte Nährmaterial, welches als Reservestoff in unlöslicher Form in den Organen deponiert wurde, durch Vorgänge in den Zellen selbst der Ernährung zugänglich gemacht, sobald die Nahrungszufuhr von der Oberfläche her nicht den augenblicklichen Bedürfnissen genügt.

Die cellulare Verdauung ist noch mehr, als bei den Tieren, im Pflanzenreich entwickelt. Die Ueberführung der in den Pflanzenzellen abgelagerten Stärke in Zucker bildet, ebenso wie die gleiche Umsetzung des Glykogens in den tierischen Zellen, ein bekanntes Beispiel dieser Verdauungsform.

Die cellulare Verdauung scheint bei den Tieren lediglich durch protoplasmatische Einwirkung zustande zu kommen, Enzyme spielen hierbei keine Rolle. Wenigstens ist es bisher niemals gelungen, intracellular wirkende Verdauungsenzyme bei Tieren mit Sicherheit nachzuweisen.

Allerdings gelingt es, wie zuerst BRÜCKE, W. KÜHNE und COHNHEIM gezeigt haben, aus Organen, welche bei der Enzymbildung für die sekretive Verdauung sicher nicht beteiligt sind, wie z. B. aus der Muskelsubstanz, den Lungen und dem Gehirn, Spuren von Ver-

---

1) W. KRUKENBERG, Grundzüge einer vergleichenden Physiologie der Verdauung, Heidelberg 1882, S. 5.

dauungsenzymen, nämlich Pepsin [1]) und Ptyalin [2]) zu gewinnen. Aber diese Fermente sind offenbar nicht in den Geweben enthalten, sondern in den Säften gelöst [3]). Sie sind physiologisch bedeutungslos und offenbar auf dem Wege der Ausscheidung aus dem Organismus begriffen. Zu letzterer Auffassung gelangt man schon durch die Ueberlegung, daß Pepsin in den genannten Organen, welche keine freie Säure enthalten, gar nicht verdauend wirken kann. Weiter aber wird unsere Behauptung noch gestützt durch die Thatsache, daß auch im Harn ganz regelmäßig geringe Mengen, nicht nur von Pepsin und Ptyalin, sondern auch von Lab [4]), dessen Bedeutung in den Zellen ganz unverständlich wäre, vorkommen.

Nach der Entdeckung des Pepsins und Ptyalins im Harn [5]) nahm man an, daß diese Erscheinung auf eine Resorption der in den Darmkanal secernierten Fermente zurückzuführen sei. Da aber festgestellt ist, daß in die Blutbahn von Tieren gebrachte Verdauungsenzyme, besonders auch das Pepsin und Ptyalin, schon in sehr geringen Dosen stark giftig wirken [6]), ist man gezwungen, dem Auftreten der Verdauungsenzyme im Harn doch wohl eine andere Deutung zu geben. Dies ist um so notwendiger, als durch Beobachtungen von GRÜTZNER und Anderen übereinstimmend festgestellt ist, daß gerade nach der Nahrungszufuhr, wo Enzyme in großer Menge in den Darmkanal ergossen werden, der Gehalt des Harns an Pepsin und Ptyalin auffallend sinkt, um im nüchternen Zustande bedeutend anzusteigen [7]). So findet sich diese Ausscheidung der Enzyme im Morgenharn am reichlichsten, während sie ihr Minimum erreicht, wenn man durch Pilokarpininjektionen die Sekretion der Verdauungsdrüsen aufs kräftigste anregt. Da ferner durch GRÜTZNER

1) BRÜCKE, Sitzungsber. der Wiener Akad., Bd. 43. W. KÜHNE, Verhandl. d. Naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, Bd. 2, Heft 1.

2) COHNHEIM, Zur Kenntnis der zuckerbildenden Fermente, Virchow's Archiv, Bd. 28. Vergl. auch die älteren Angaben von MAGENDIE, Compt. rend., Bd. 23, 1846, S. 189 und CL. BERNARD, Leçons de physiologie, 1856, II, S. 736.

3) Vergl. MANFRED BIAL, Ueber das diastatische Ferment des Lymph- und Blutserums, Inaug.-Diss., Breslau 1892, wo sich auch die ältere Litteratur hierüber findet.

4) P. GRÜTZNER, Breslauer ärztl. Zeitschr., 1882, No. 17. E. HOLOVTSCHINER, Ueber Ptyalin und Labferment im menschlichen Harn, Virchow's Arch., Bd. 104, 1886, S. 42. HELWES, Ueber Labferment im menschlichen Harn, Pflüger's Arch., Bd. 43, 1888, S. 384, BOAS Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. 14, 1888.

5) BRÜCKE, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 37 u. 43. COHNHEIM, Virchow's Arch., Bd. 28. GRÜTZNER, Breslauer ärztl. Zeitschr., 1882, No. 17. Vergl. auch BÉCHAMP et BALTUS, Compt. rend., Bd. 92, 1881, S. 1009.

6) H. HILDEBRANDT, Zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der hydrolytischen Fermente, Virchow's Archiv, Bd. 121, 1890, S. 1.

7) GRÜTZNER a. a. O. und Deutsch. mediz. Wochenschr. 1891, No. 1. W. SAHLI, Pflüger's Arch., Bd. 36, 1885, S. 209. HOLOVTSCHINER, Virchow's Arch., Bd. 104. GEHRIG, Pflüger's Arch., Bd. 38, 1886, S. 35 u. 85. HOFFMANN, ebendas. Bd. 41. ROSENBERG, Dissert., Tübingen 1890. LEO, Verh. d. VII. Kongr. f. innere Medizin.

und Rosenberg [1]) gezeigt worden ist, daß nach Unterbindung des Ductus pancreaticus bei Kaninchen nicht nur reichlich Ptyalin, sondern auch Trypsin und fettspaltendes Ferment im Harn erscheint und ebenso Ptyalin nach der Ligatur des Ductus Stenonianus, so liegt eine andere Erklärung dieser Befunde nicht fern. Man gelangt nämlich notwendigerweise zur Vorstellung, daß nicht die Enzyme, sondern vielmehr deren digestiv unwirksame und nicht giftige Vorstufen, die sogenannten Zymogene, direkt aus den Drüsen zur Resorption gelangen, falls die Fermente für die Vorgänge im Darmkanal nicht genügend zur Verwendung kommen und sich daher ihre Zymogene im Drüsenlumen ansammeln. Bei dieser Auffassung wird es verständlich, daß während der Verdauung und namentlich nach Pilokarpininjektionen kaum Fermente im Harn zu finden sind, während deren Ausfuhr ihr Maximum erreicht, wenn man die Resorption ihrer Zymogene durch Unterbindung der Drüsenausführgänge erzwingt.

Die resorbierten Zymogene gelangen dann durch die Pfortader in den Blutstrom und werden beim Passieren der stets sauer reagierenden Nieren in die fertigen Enzyme umgewandelt, was dem Verhalten der Zymogene gegen saure Salze auch außerhalb des Körpers entspricht.

Das Auffinden von Verdauungsfermenten in den Geweben hat also keineswegs eine Mitwirkung von Enzymen bei der cellularen Verdauung der tierischen Organismen erweisen können, wenn man noch bemerkt, daß bei allen Versuchen, welche dahin zielen, Enzyme aus Organen zu extrahieren, auch die Zymogene mit größter Leichtigkeit in die fertigen Fermente umgewandelt werden.

Ein gleiches Schicksal, wie das Auffinden des Pepsins und Ptyalins in den Muskeln, hat die Entdeckung des sogenannten Histozyms erfahren, einer Substanz, welche seiner Zeit ebenfalls als intracellular wirkendes Enzym angesprochen wurde. Es gelang nämlich vor etwa einem Decennium Schmiedeberg [2]) aus der Niere und dem Blute von Schweinen, sowie namentlich auch aus der Hundeleber ein Enzym zu extrahieren, welches er als Histozym bezeichnete. Dieses ungeformte Ferment besitzt die Fähigkeit, Fette und andere ätherartige Verbindungen unter Hydratation zu spalten. Besonders war es Schmiedeberg aufgefallen, daß die enzymhaltigen Extrakte bei Körpertemperatur auch mit Leichtigkeit Hippursäure in Benzoësäure und Glykokoll zersetzten, während diese beiden Paarlinge, mit Blut durch eine überlebende Niere geleitet, sich gerade umgekehrt verhielten, nämlich sich zu Hippursäure vereinigten [3]). Schmiedeberg schloß daraus, daß Synthesen und Spaltungen gleichzeitig und unabhängig von einander in demselben Gewebe stattfinden könnten. Ob in der Niere mehr Hippursäure gebildet als gespalten werde, hänge einerseits von der Intensität ab, mit der die Synthese erfolge, und andererseits von der Menge des im Gewebe oder Blut enthaltenen Histozyms. Es ist hierbei sehr bemerkenswert, daß schon Schmiedeberg nicht konstant in jeder Niere das Hystozym aufzu-

---

1) Benj. Rosenberg, Ueber das diastatische Ferment im Harn und über experimentelle Fermenturie, Inaug.-Diss., Tübingen 1890. Vergl. auch H. Hoffmann, Ueber das Schicksal einiger Fermente im Organismus, Pflüger's Arch., Bd. 41, 1887, S. 148.

2) O. Schmiedeberg, Ueber Spaltungen und Synthesen im Tierkörper, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., Bd. 14, 1881, S. 379.

3) Vergl. S. 15.

finden vermochte. Es ließ sich nur bisweilen bei späteren Untersuchungen wieder nachweisen. Auch in der Hundeleber, die unter Umständen sehr reichlich das Histozym enthält, ist es zu anderer Zeit gänzlich vermißt worden[1]).

Die neueren Untersuchungen über den Fermentgehalt des Harns haben auch die Angelegenheit des Histozyms aufgeklärt. Dasselbe ist nichts anderes, als das fettspaltende Enzym des Pankreassaftes, das sogenannte Steapsin.

Wir wissen, daß auch dieses Enzym, gleich allen übrigen Verdauungsfermenten, in der Form seines Zymogens zur Resorption gelangen kann. Es ist aber das in der Niere frei werdende Steapsin gegen die Harnsalze noch viel weniger resistent, als seine Schwestersubstanz, das Trypsin, und wird daher sehr schnell in der Harnblase zerstört. Deshalb wird das fettspaltende Ferment, gleich dem Trypsin, im spontan entleerten Harn niemals nachweisbar und läßt sich, wie bereits ausgeführt wurde, nur aus dem Harn von Kaninchen gewinnen, welchen der Ductus pancreaticus unterbunden wurde, besonders wenn man noch die Vorsicht gebraucht, den frisch aus der Niere geflossenen Urin durch eine Blasenfistel dem Tiere zu entnehmen[2]).

Die Fälle, bei denen es im Gegensatz zu anderen Versuchen nicht gelang, das Histozym aus dem Blute, der Leber oder den Nieren zu gewinnen, erklären sich nunmehr dahin, daß man die Tiere, welche hierzu verwendet wurden, wahrscheinlich während der Verdauung tötete, wo so gut wie keine Zymogene resorbiert werden. Auf denselben Umstand sind auch Beobachtungen zurückzuführen, bei denen hippursaure Salze ins Blut von Tieren gespritzt wurden, ohne daß die Hippursäure im geringsten verändert im Harn erschien[3]), während in anderen derartigen Versuchen eine teilweise Spaltung der ausgeschiedenen Hippursäure festgestellt werden konnte[4]).

In neuester Zeit hat endlich eine Untersuchung Salkowski's[5]) die Anschauung, daß die cellulare Verdauung bei den Tieren ohne Enzymwirkung zustande kommt, in Frage zu stellen versucht.

Schon wiederholt haben es verschiedene Forscher unternommen, Glycerin- oder Wasser-Extrakte aus frischen Lebern darzustellen, welche auf Nahrungsstoffe verdauend einwirkten. Abgesehen vom Histozym, ist auch in der That ein eiweißspaltendes Enzym, nämlich Trypsin, aus der Lebersubstanz gewonnen worden[6]), ebenso unzweifelhaft Invertin[7]), während in betreff eines diastatisch wirkendenden Enzyms die Befunde von einander abweichen. Bald sollte, entsprechend einer Angabe von

1) O. Minkowski, Ueber Spaltungen im Tierkörper, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., Bd. 17, 1883, S. 445.

2) Benj. Rosenberg a. a. O.

3) van de Velde und Stokvis, Experim. Beiträge zur Frage der Hippursäurezerlegung im lebenden Organismus, Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 17, 1883, S. 189.

4) O. Schmiedeberg und O. Minkowski a. a. O.

5) E. Salkowski, Ueber Autodigestion der Organe, Zeitschr. f. klin. Medic., Bd. 17, Suppl., 1890, S. 77.

6) H. Hoffmann, Ueber das Schicksal einiger Fermente im Organismus, Pflüger's Arch., Bd. 41, 1887, S. 148.

7) A. Dastre, Untersuchungen über die Leberfermente, Arch. de Physiologie, Bd. 1, 1888, S. 69. Hier findet sich auch die ältere Litteratur.

Cl. Bernard, das sogenannte „Leberferment“, dessen Aufgabe es sei, das Leberglykogen in Zucker zu spalten, isoliert sein [1]), bald wurde seine Existenz wieder völlig in Abrede gestellt [2]).

Salkowski [3]) hat nun gezeigt, daß in der That beim Digerieren einer zerkleinerten, völlig frischen Kaninchenleber mit Chloroformwasser von etwa 40 ° während 70 Stunden das Leberglykogen vollständig als Zucker in Lösung geht. In einem Kontrollversuch dagegen, bei welchem ein Teil derselben Leber vorher aufgekocht, im übrigen aber genau wie die Hauptmasse behandelt wurde, fand keine Veränderung des Glykogens statt. Ferner ließen sich in Versuchen derselben Art mit Hundelebern und mit Hundemuskeln im Gegensatz zu Kontrollversuchen, zu denen Teile der vorher gekochten Organe verwendet wurden, bisweilen, aber nicht regelmäßig, Spuren von Albumosen sowie etwas Tyrosin und Leucin nachweisen. Endlich ergab sich öfter eine geringe Fettspaltung und ebenso wurde festgestellt, dass das Hypoxanthin der Leber aus seiner esterartigen Verbindung mit anderen Stoffen abgespalten war, wonach es dann regelmässig mittels ammoniakalischer Silberlösung fällbar ist.

Diese Veränderungen der Lebersubstanz bezieht Salkowski mit Recht auf die Gegenwart von Verdauungsenzymen, welche bei der „Autodigestion“ der Organe, wie er diese Behandlung mit Chloroformwasser nennt, auf gewisse Leberbestandteile einwirken. Salkowski hält es aber weiter für wahrscheinlich, „daß es sich bei diesen Versuchen um die Wirkung von Enzymen handelt, welche im Protoplasma der Zellen präformiert sind und nach der Abtötung desselben durch das Chloroform zur Aktion gelangen“.

Ich möchte mich dieser Auffassung von Salkowski nicht anschließen. Die Resultate, welche bei der Autodigestion der Leber- und Muskelsubstanz erhalten wurden, bieten doch nichts wesentlich Neues. Es sind dieselben Befunde, welche Brücke, Kühne und Cohnheim über die Untersuchung der tierischen Organe auf Enzyme bereits vor Jahren mitgeteilt haben. Das diastatische Ferment, welches die Umwandelung des Leberglykogens bewirkte, stammt offenbar, wie das im Blut, in den Muskeln und im Harn aufgefundene, aus dem Pankreas oder aus den Speicheldrüsen und ist in der Form seines Zymogens zur Resorption gelangt, welch letzteres dann bei der Behandlung der Lebersubstanz mit Chloroformwasser das Enzym entstehen läßt. Auch die näheren Umstände des Salkowski'schen Versuchs widersprechen nicht unserer Auffassung. Es handelte sich hierbei um ein Kaninchen, welches 17 Stunden vor dem Tode die letzte Nahrung, nämlich 10 g Rohrzucker erhalten hatte, also sich nicht im Stadium der Verdauung befand. Daß aber unter derartigen Umständen eine besonders reichliche Resorption von Ptyalinzymogen statthat, ist durch die Untersuchungen Grützner's und seiner Schüler bekannt. Uebrigens ist der Umfang der beobachteten Glykogenumsetzung keineswegs übermäßig. Es wurden 23 g Lebersubstanz

---

1) Hensen, Virchow's Arch., Bd. 11. V. Wittich, Ueber das Leberferment, Pflüger's Arch., Bd. 7. Vergl. hierüber auch Seegen u. Kratschmer, Pflüger's Arch., Bd. 14 sowie Abeles, Beitrag zur Lehre von den saccharifizierenden Fermenten, Med. Jahrbücher, 1876. Ferner: Florence Eves, Journ. of Physiol., Bd. 5, 1884, S. 342 und Seegen, Die Zuckerbildung im Tierkörper, Berlin 1890, S. 20.

2) A. Dastre a. a. O.

3) a. a. O.

verwendet, welche 1,1 g Zucker lieferten. Ein Minimum von Speichel würde im Verlauf von 70 Stunden dasselbe Resultat erzielt haben. Ob die Lebern und Muskeln bei den SALKOWSKI'schen Versuchen Pepsin enthielten, ist nicht festgestellt worden. In einzelnen Fällen scheinen Spuren von Trypsin vorhanden gewesen zu sein, in anderen etwas Steapsin.

Wir müssen demnach vorläufig daran festhalten, daß bei den Tieren ausnahmslos die cellulare Verdauung ohne Enzyme, lediglich durch eine eigenartige Thätigkeit des lebenden Protoplasmas zustande kommt.

Für die Pflanzen gilt nur im allgemeinen dasselbe. Denn hier treten bei gewissen cellularen Verdauungsvorgängen in der That auch Enzyme in Thätigkeit.

Die Umsetzung der in den Blättern durch Assimilation gebildeten Stärke in Zucker ist eine bedeutende. Es werden im Sommer 20 und mehr Gramm Stärke, welche täglich in einem Quadratmeter Blattfläche gebildet werden, des Nachts durch Umsetzung in Zucker gelöst, um aus den Blättern in die wachsenden Organe transportiert zu werden [1]). Diese Umsetzung der Stärke in Zucker ist durchaus als cellulare Verdauung zu bezeichnen, und zwar kommt sie bestimmt lediglich durch Protoplasmawirkung zustande, denn es gelingt nicht, in den Blättern auch nur Spuren von Enzymen nachzuweisen, welche auf Stärke verzuckernd einwirken [2]).

Dagegen ist es ebenso sicher, daß dieselbe Umformung der Stärke in den keimenden Samen, in den Knollen und Rhizomen mit Hilfe von Enzymen eintritt. Das betreffende, wahrscheinlich intracellular wirkende Enzym ist die Diastase, welche sich mit Leichtigkeit in jedem keimenden Samenkorn nachweisen läßt. Auch die in vielen Samen vorhandenen Glykoside scheinen behufs Weiterführung ihrer Bestandteile durch einen intracellularenzymatischen Prozeß allmählich unter Zersetzung gelöst zu werden.

Ferner hat man in manchen Pflanzen reichliche Mengen von ungeformten Fermenten gefunden, welche vermuten lassen, daß vielleicht auch intracellulare Umsetzungen von Eiweißstoffen bei ihnen auf enzymatischem Wege zustande kommen.

Es giebt gewisse Pflanzen, bei welchen aus beigebrachten Einschnitten milchweiße oder gelblich gefärbte Säfte ausfließen. Zu diesen Pflanzen gehört auch die Carica Papaya, eine Tropenpflanze, von der es lange bekannt ist, daß der Saft ihrer Blätter, mit Fleisch zusammengebracht, das letztere mürbe macht. Die Untersuchung hat ergeben, daß in dem Safte ein peptonisierendes Enzym vorhanden ist, welches bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion Eiweißstoffe kräftig verdaut und, ähnlich dem Trypsin, die Peptone in Amidosäuren zu spalten vermag [3]). Dennoch ist das Papayotin, wie man das Enzym genannt hat, mit dem Trypsin nicht identisch. — Die Zwischenprodukte, welche vor der Peptonisation entstehen, sind andere als beim Trypsin. Sie sind eigentümlicherweise dieselben, welche auch bei der Behand-

---

1) Vergl. A. HANSEN, Pflanzenphysiologie, Stuttgart 1890, S. 127.

2) J. WORTMANN, Ueber den Nachweis, das Vorkommen und die Bedeutung des diastatischen Enzyms in den Pflanzen. Botan. Zeitung, 1890, No. 37—41.

3) SIDNEY MARTIN, Journ. of Physiol., Bd. 5, 1884, S. 213 und Bd. 6, 1885, S. 336.

lung der betreffenden Eiweißstoffe mit gespannten Wasserdämpfen auftreten [1]).

Besonders kräftig peptonisierend wirkt auch der Milchsaft des Feigenbaums, dessen eiweißlösendes Enzym die Eigenschaften des Pepsins und des Trypsins vereinigt, indem es sowohl in neutraler und schwach alkalischer Lösung, als auch bei Gegenwart verd. Salzsäure Eiweißstoffe gleich gut verdaut. Der Feigenbaumsaft sowie der Saft der Carica Papaya scheinen in Bezug auf fermentative Einwirkung gegen Eiweißstoffe universelle Eigenschaften zu besitzen. Denn diese Säfte enthalten nach den Untersuchungen von Wurtz [2]) und von Baginsky [3]) auch ein kräftig wirksames Labenzym. Setzt man nur einen Tropfen des Feigenbaumsaftes zu Kuhmilch, so gerinnt das Kaseïn genau wie bei der Einwirkung des Labenzyms aus Kalbsmagen, ohne Veränderung der Reaktion. Diese Thatsache war übrigens bereits den Alten bekannt, wie aus einer Stelle der Ilias zweifellos hervorgeht [4]).

Derartige Labenzyme kommen auch in anderen Pflanzensäften vor. Die Blüten der meisten Cynareen (Compositen), wie der Artischoke und des Eberwurzes (Carlina acaulis) enthalten Labfermente, welche in einzelnen Gegenden Italiens zur Käsebereitung verwendet werden.

Daß endlich fettspaltende Enzyme in neuerer Zeit in vielen Samen, namentlich im Ricinus-, Raps-, Mohn-, Lein- und Maissamen, nachgewiesen sind, ist bereits erwähnt worden [5]).

Die Pflanzenphysiologen wissen mit diesen eiweiß- und fettspaltenden Enzymen wenig anzufangen. Man findet daher in den Lehrbüchern die Anschauung, daß diese Enzyme der Milchsäfte für die Pflanzen keinen Nutzen hätten. Sie werden, wie die Alkaloide, als bedeutungslose Ausscheidungsprodukte der Pflanzen hingestellt [6]).

Mir scheint diese Annahme wenig gerechtfertigt, wenn auch die Verwendung dieser energisch wirksamen Enzyme vorläufig nicht völlig begreiflich ist. Daß sie in der Pflanze eiweißverdauend wirken, würde die Thatsache beweisen, daß in den ausfließenden Milchsäften Albumosen oder Peptone vorhanden sind. Leider sind die hierüber vorhandenen Angaben nur spärlich, wenn sie schon eine derartige Beschaffenheit der Milchsäfte behaupten [7]). Uebrigens ist es wahrscheinlich, daß die Milchsäfte den betreffenden Pflanzen auch als Schutzmittel dienen [8]). Ursprünglich nur von digestiver Bedeutung, können die Säfte durch Anpassung allmählich zu Schutzmitteln geworden sein, indem die Produktion der Enzyme eine weitere Ausdehnung erfahren hat.

Wir wenden uns nunmehr zur sekretiven Verdauung. Es wurde bereits früher angedeutet, daß diese Verdauungsform bei den Gärungspilzen und Bakterien weit verbreitet ist.

---

1) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 8, 1890, S. 81.

2) Wurtz, Dictionnaire de Chimie, 1873. Vergl. auch Mayer, Lehre von den chemischen Fermenten, Heidelberg 1882.

3) A. Baginsky, Ueber das Vorkommen und Verhalten einiger Fermente, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1882, S. 209 sowie Arch. f. Anat. u. Physiol., 1883, S. 276.

4) Ilias V, 902.

5) Vergl. S. 84.

6) Vergl. A. Hansen, Pflanzenphysiologie, S. 126.

7) Sidney Martin a. a. O.

8) E. Stahl, Pflanzen und Schnecken, Jena 1888, S. 112.

Die Absonderung des Invertins seitens der Hefezelle, die Abgabe von invertierenden, amylolytischen, peptonisierenden und fettspaltenden Enzymen seitens vieler Bakterien an die Nährlösungen fällt unter den Begriff der sekretiven Verdauung. Es wird ja hierdurch das rohe Nährmaterial in eine Form gebracht, welche für die direkte Einwirkung des Zellprotoplasmas geeignet ist.

Wir sahen allerdings, daß einige wenige Fermentorganismen keine Enzyme zur Absonderung bringen, nicht weil sie solcher entbehrten, sondern weil sie dieselben intracellular wirken lassen. — Die Fermentorganismen, welche auf die Zersetzung des Harnstoffs, und diejenigen, welche auf die Spaltung des essig- oder ameisensauren Kalkes angewiesen sind, bilden derartige Beispiele, da sie im anderen Falle aus der Zerlegung ihres Gärmaterials keinen Nutzen ziehen würden.

Ob bei den höheren Pilzen eine sekretive Verdauung besteht, ist nicht bekannt und wohl kaum untersucht worden.

Um so mehr ist diese Erscheinung nachgewiesen und eingehend studiert bei jenen Pflanzen, welche schon 1765 von dem Amerikaner Ellis als Insectivoren bezeichnet wurden. Dieser Name hat bekanntlich keineswegs eine systematische Bedeutung. Die Insectivoren, von denen es etwa 350 Arten giebt, gehören den verschiedensten Pflanzenfamilien an.

Sie haben das Gemeinsame, daß ihre Ernährungsweise eine eigentümliche, von den übrigen chlorophyllhaltigen Pflanzen abweichende ist. Wiewohl sie genau ebenso, wie alle anderen chlorophyllhaltigen Pflanzen, durch die Assimilation und mit Hilfe ihrer völlig normalen Wurzeln durch die Aufnahme von Mineralsalzen existieren können, bedienen sie sich nebenbei, wie die chlorophyllfreien Pflanzen, organischer Nahrung.

Das Auffallende bei den Insectivoren ist demnach keineswegs die Art ihrer Ernährung, welche höchstens als eine luxuriöse und vielseitige erscheinen kann. Wunderbar sind nur die Mittel, durch welche die Insectivoren sich die organische Nahrung verschaffen [1]).

Sie besitzen nämlich eigentümliche und oft sehr kompliziert gebaute Blattorgane, welche an hervorragenden Stellen süß schmeckende Nektartropfen als Lockmittel für die Insekten tragen und die sich infolge des Reizes schließen, sobald Insekten sich auf ihnen niederlassen. Ist das Tier auf diese Weise gefangen, so werden schnell peptonisierende Sekrete abgesondert, durch welche die festgehaltenen Insekten getötet und verdaut werden. Die gebildeten Verdauungsprodukte werden resorbiert, und nur das unverdauliche Chitinskelett des Insektenkörpers bleibt zurück. Der ganze Vorgang entspricht also durchaus den tierischen Verdauungsprozessen.

Von unseren einheimischen Insectivoren ist wohl am bekanntesten der Sonnentau (Drosera rotundifolia). Die stielförmigen Drüsen dieser Pflanzen, Tentakeln genannt, sondern ein schleimiges, klebriges Sekret ab, welches gewöhnlich völlig neutral reagiert.

Sobald aber die Reizung erfolgt und das Insekt festgehalten ist, wird das Sekret stark sauer.

Es ist bemerkenswert, daß ohne Gegenwart einer freien Säure das Droseraferment völlig unwirksam ist und sich demnach genau so ver-

---

1) Vergl. A. Hansen, a. a. O. S. 180.

hält, wie das Pepsin, mit dem es anscheinend identisch ist[1]). Das Enzym läßt sich auch mittels Glycerin aus den Blättern extrahieren und löst dann hinzugefügtes Fibrin bei Gegenwart verdünnter freier Salzsäure mit Leichtigkeit auf.

Nach den Untersuchungen DARWIN's[2]) hat die chemische Natur der berührenden Substanz einen Einfluß auf das Funktionieren des Blattorgans. Weder ein heftiger Platzregen, noch Glas- oder Holzsplitter, noch auch stickstofffreie Nährstoffe, wie zerflossener Zucker oder Gummi, vermögen die Sekretion anzuregen. Höchstens erfolgt auf derartige Reizung eine schnell vorübergehende Einbiegung der Tentakeln.

Nur stickstoffhaltige, organische Nährstoffe sind zur Auslösung des Sekretionsmechanismus geeignet. Hierdurch wird es wahrscheinlich, daß es sich bei dieser Einrichtung nur um die Gewinnung von organisch gebundenem Stickstoff handelt. Auch ist es erwiesen, daß die Droseraarten bei Fütterung mit Fleischstückchen kräftiger werden, als wenn sie diesen Zuschuß nicht erhalten, wenn sie schon in Treibhäusern Jahre lang ohne Insektennahrung kultiviert werden können.

Der Wert der Insektennahrung besteht also in einer Förderung und Sicherung der Existenz der Insektivoren, welche oft in stickstoffarmen Nährböden zu finden sind, ohne daß die Insektennahrung zu ihren Lebensbedingungen gehört.

Viel kunstvoller, als bei unseren einheimischen Droseraarten, sind die Fangeinrichtungen anderer Insectivoren, wie der nordamerikanischen Dionaea muscipula und namentlich der tropischen Nepenthesarten. Letztere besitzen kannenförmige Blattorgane, welche einen Fuß hoch werden können, so daß keineswegs nur Insekten, sondern sehr häufig auch Vögel und andere Tiere in die Falle gelangen. Die Flüssigkeit, welche die Kanne stets enthält, besitzt schon das peptonisierende Enzym in Lösung, denn die Sekretionsdrüsen, welche etwa das untere Drittteil der Urnenwand bedecken, scheiden das Sekret stetig ab, ohne daß es dazu eines Reizes bedürfte. Es fehlt aber dem neutralen Sekret noch die Fähigkeit, zu verdauen. Erst durch den Reiz, den ein in die Kanne gefallenes Tier ausübt, werden die Digestionsdrüsen veranlaßt, eine Säure abzuscheiden, durch deren Gegenwart das Ferment dann in Wirksamkeit tritt.

Das Nepenthesferment ist also, wie alle bisher untersuchten Enzyme der Insectivoren, gleich dem Pepsin, in neutraler Lösung unwirksam. Diese Enzyme stehen in einem Gegensatz zu den peptonisierenden Fermenten der Milchsäfte der Carica Papaya und des Feigenbaumes, welche in ihren Eigenschaften mehr dem Trypsin vergleichbar sind.

Wir mußten die Fähigkeit der sekretiven Verdauung bei den Insectivoren, als nicht zu ihren Lebensbedingungen gehörend, als eine Art Luxus bezeichnen, wie denn auch der Mehrzahl der chlorophyllhaltigen Pflanzen diese Verdauungsform abgeht.

Die sekretive Verdauung wird bei diesen Pflanzen vertreten durch die Assimilation, durch welche ein Nährstoff synthetisch geschaffen wird, der dann durch cellulare Verdauung weitere Umformungen erfährt. — Allenfalls könnte man die Absonderung des Kohlendioxyds und ge-

1) A. HANSEN, Ueber Fermente und Enzyme, Arbeiten a. d. botan. Institut zu Würzburg, Bd. 3, Heft 2.

2) DARWIN, Insektenfressende Pflanzen. Vergl. auch M. REES, Vegetationsversuche an Drosera, Bot. Zeit. 1875 und 1878.

wisser organischer Säuren seitens der Wurzelhaare in das Gebiet der sekretiven Verdauung aufnehmen, da ja durch diesen Vorgang der Pflanze nicht direkt zugängliche mineralische Nährstoffe in eine lösliche und daher assimilierbare Form gebracht werden.

Das eigentliche Gebiet der sekretiven Verdauung ist indessen die Tierwelt, wo diese Verdauungsform nur wenigen niedrigsten Tierklassen fehlt.

Bevor wir die Untersuchung der einzelnen digestiven Prozesse bei den höheren Tieren beginnen, dürfte es angezeigt sein, einen vergleichenden Ueberblick der Verdauungsvorgänge bei den niederen Tieren voraus zu schicken [1]).

Zweites Kapitel.

Uebersicht der Verdauungsvorgänge in der Tierwelt.

Es fragt sich zunächst, ob ohne Verdauung, sei sie nun sekretiver oder cellularer Art, der Bestand des Lebens undenkbar ist.

Wir müssen bei dieser Frage absehen von den Organismen, welche ein sogenanntes latentes Leben [2]) führen, denen also auch alle anderen Kriterien des Lebens, namentlich die Atmung, fehlt.

Ein trockener pflanzlicher Same bildet ein solches Beispiel. Er zeigt keine Kohlensäureentwickelung, atmet also nicht und verhält sich demnach wie ein toter Körper [3]), obgleich das Leben in ihm latent ist und durch gewisse äußere Bedingungen, nämlich durch die einfache Zuführung von Wasser erweckt werden kann.

Wie die Atmung, so sind in einem trockenen Samen auch alle übrigen Funktionen des Lebens, speciell die digestiven Prozesse, sistiert. — Mit der ersten Regung des Lebens jedoch beginnen in ihm, zugleich mit der Atmung, auch zweifellos cellulare Verdauungsvorgänge.

Analog den pflanzlichen Samen verhalten sich alle Fermentorganismen [4]) und vielleicht auch die Eier vieler Tierformen. Sie können austrocknen, soweit dies bei Lufttemperatur überhaupt möglich ist, ohne daß sie ihre Entwickelungsfähigkeit verlieren.

Es sind dies zum Beispiel die Eier gewisser Crustaceen, nämlich der Apusarten (Apus productivus) und der Ostracoden oder Muschelkrebse. Die gleiche Eigenschaft besitzen die Eier gewisser Rundwürmer, namentlich der Anguillula tritici, des Weizenälchens. Selbst ausgebildete Tiere können anscheinend ein latentes Leben führen und gänzlich austrocknen, wenn auch hierüber völlig exakte Untersuchungen nicht vorliegen. Die bekanntesten Beispiele bilden hierfür die Tardigraden, kleine milbenartige Arachniden, welche häufig zwischen Moosen und

---

1) Vergl. W. Krukenberg, Grundzüge einer vergleichenden Physiologie der Verdauung, Heidelberg 1882.

2) P. Harting, Das schlummernde Leben, Leipzig 1856. Cl. Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie, Bd. 1, 1878, S. 65. W. Preyer, Ueber die allgemeinen Lebensbedingungen, Berlin 1880.

3) W. Kochs, Kann die Kontinuität der Lebensvorgänge zeitweilig völlig unterbrochen werden? Biolog. Centralblatt, Bd. 10, 1890, S. 673, No. 22.

4) Vergl. S. 78.

Algen in Dachrinnen angetroffen werden. Ebenso verhalten sich gewisse Süßwasser bewohnende Würmer, namentlich die Rotiferen. Nach dem Anfeuchten scheinen die ausgetrockneten Tiere an ihrer Lebensfähigkeit nicht den geringsten Schaden gelitten zu haben.

Läßt man diese Organismen, bei denen wenigstens vorläufig kein Stoffwechsel nachgewiesen ist, außer Betracht, so ist die Verdauung eine nie sistierende Allgemeinerscheinung des Lebens.

Es sind allerdings viele Tiere bekannt, welche lange Zeit keine Nahrung zu sich nehmen, wie z. B. die Winterschläfer. Bei diesen ist aber das Leben keineswegs erloschen, sondern der Stoffwechsel nur auf ein sehr geringes Maß eingeschränkt [1]), welches den geringen vitalen Leistungen des Winterschläfers, seiner geringen Wärmeproduktion und minimalen kardiopneumatischen Muskelarbeit entspricht.

Die sekretive Verdauung ist während des Schlafes bei diesen Tieren natürlich nicht vorhanden, die cellulare Verdauung dagegen nimmt ihren Fortgang und zwar auf Kosten von aufgespeichertem Reservematerial [2]), sie verläuft dementsprechend viel träger als in der Norm und kann denkbar unbedeutend werden.

Die Möglichkeit des Lebens und somit der cellularen Verdauung auf Kosten von Reservematerial findet sich noch bei einigen anderen Tierformen:

Besonders den Gastropoden scheint diese Fähigkeit eigen. So fand Wollaston [3]) Helix papilio und Helix tectiformis, die am 1. Mai 1848 auf der Insel Porto Santo in Schächtelchen gepackt waren, beim Oeffnen am 19. Oktober 1850, also etwa nach $2^1/_2$ Jahren, noch lebend. Ferner macht Semper [4]) eine Angabe, nach welcher im Brittischen Museum zu London Schnecken, die mit ihren Gehäusen aufgeleimt jahrelang in der Sammlung gestanden hatten, plötzlich zum Davonkriechen veranlaßt wurden.

Ein anderes Beispiel des Lebens auf Kosten von Reservematerial bieten viele Milben (Acarinen). Bei diesen Geschöpfen sorgt das Muttertier für die lebenslängliche Ernährung seiner männlichen Nachkommenschaft. Es sind dies namentlich blutsaugende Milben der afrikanischen Gattung Ixodes und gewisse Käsemilben der Gattung Hypopus. Aus den Larven dieser Tiere gehen Weibchen und Männchen hervor. Während die Weibchen bald Nahrung suchen, leben die Männchen in völliger Inanition. Erst nach der Begattung gehen sie zu Grunde, ohne jemals eine Spur von Nahrung aufgenommen zu haben, was ihnen schon aus dem Grunde versagt ist, dass sie keine zur Nahrungsaufnahme taugliche Mundwerkzeuge besitzen [5]). Daß bei den männlichen Acarinen trotzdem

---

1) Regnault und Reiset, Recherches chimiques sur la respiration des animaux des diverses classes, Paris 1849, S. 139 und Ann. de chim. et de phys., Bd. 26, 1849.

2) Ueber den Glykogengehalt der Leber bei Winterschläfern s. Valentin, Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre, Bd. 3, 1857, S. 223; Aeby, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 3, 1857, S. 184, Voit, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 14, 1878, S. 118, und besonders von Wittich, in Hermann's Handb. der Physiol., 1883, Bd. 5, T. 2, S. 360 und 361.

3) Wollaston, Ann. of Nat. Hist., Bd. 6, 1850, S. 489.

4) C. Semper, Die natürlichen Existenzbedingungen der Tiere, Leipzig 1880, T. I, S. 250.

5) Mégnin, Compt. rend., Bd. 83, 1876, S. 993.

cellulare Verdauungsvorgänge sich abspielen, durch welche die bei der Zeugung empfangenen Reservestoffe allmählich verbraucht werden, ist mit Sicherheit anzunehmen.

Eine sekretive Verdauung fehlt ferner allen parasitisch lebenden Tieren, was namentlich bei denen verständlich ist, welche im Darmtrakt ihrer Wirte leben und daher beständig von sekretiv verdauter Nahrung umgeben sind.

Von letzteren kommen von Protozoen die Gregarinen, von Infusorien die Opalinen und von den Würmern die Cestoden, Ascariden und Acanthocephalen (Kratzer) in Betracht, von welchen sich die Opalinen und Cestoden von dem Chymus ihres Wirtes mittels ihrer äußeren Haut ernähren, da ihnen ein Darmkanal völlig fehlt. Daß diesen Parasiten aber die cellulare Verdauung nicht mangelt, geht schon allein daraus hervor, daß ein typischer Reservestoff, wie das Glykogen, den sie höchst wahrscheinlich selbst aus Traubenzucker produzieren, regelmäßig in ihnen aufzufinden ist [1]). Das Glykogen ist übrigens nicht bloß bei den Cestoden und Ascariden, sondern auch bei den Gregarinen und Infusorien mit Sicherheit nachgewiesen [2]).

Einigermaßen könnte man zweifelhaft werden, ob bei jenen seltsamen parasitischen Tieren, welche, selbst ohne Darm, nicht aus dem Chymus ihres Wirtes, sondern direkt aus den Säften desselben ihre Nahrung schöpfen, überhaupt eine Verdauung notwendig sei.

An der ventralen Fläche einer sog. Bogenkrabbe, des Carcinus maenas, findet man nicht selten eine gelbliche Blase, welche sich als der Genitalsack eines Wurzelkrebses, der Sacculina carcini ausweist, bei der fast alle übrigen Organe völlig degeneriert sind. Dieser sackförmige Körper besitzt nur eine einzige Oeffnung am hinteren Pole, während der vordere Pol wurzelförmige Ausläufer entsendet, feine Röhren, welche, mit milchiger Materie gefüllt, die Gewebe des Wirtes durchsetzen. Sie lagern sich besonders um dessen Verdauungstrakt, dringen in die Leber, in die Muskulatur bis in die Füße. Frei von diesen Ausläufern des Parasiten bleiben nur das Herz, die Kiemen und das centrale Nervensystem, so daß der Carcinus scheinbar gesund bleibt, auch wenn er mehrere derartiger Parasiten zu versorgen hat [3]). Will man nicht die Annahme machen, daß die Gewebszusammensetzung der Sacculina mit der ihres Wirtes völlig übereinstimmt, so muß man ersichtlich auch diesem Parasiten die Fähigkeit der cellularen Verdauung zusprechen.

Nun sind aber eine Reihe von Thatsachen bekannt, welche andeuten, daß jede Tierspecies eine eigenartige, unglaublich konstante Zusammensetzung der Säftemasse besitzt. Wir ersehen dies namentlich aus der Erfahrung, daß die Zellen einer Species in der Säftemasse einer anderen ihre Lebensbedingungen nicht zu finden vermögen.

Wiewohl die Säugetiere einen Chymus von annähernd gleicher Be-

---

1) Rindfleisch, Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 1, 1865, S. 142. Cl. Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie, Bd. 2, S. 116. M. Foster, Journ. of Anatom. and Physiol., Bd. 1, 1867, S. 162.

2) O. Bütschli, Bemerkungen über einen dem Glykogen verwandten Körper in den Gregarinen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 603. E. Maupas, Compt. rend., Bd. 102, 1886, S. 120. Vergl. auch A. Certes, Sur la glycogénèse chez les Infusoires, Compt. rend., Bd. 90, 1880, S. 70.

3) S. Jourdain, Compt. rend., Bd. 92, 1881, S. 1352.

schaffenheit resorbieren, haben Bluttransfusionen gelehrt, daß die Blutkörperchen der einen Species im Plasma der anderen nicht zu existieren vermögen. Man beobachtet einen baldigen Zerfall der fremden Blutzellen. Aber auch die Säftemasse des Versuchstieres kann, wenigstens bei umfangreichen und schnell verlaufenden Transfusionen, durch das fremde Plasma derart verändert werden, daß seine eigenen Blutkörperchen zum Zerfall kommen. Hierauf beruht die Hauptgefahr aller Transfusionen mit dem Blute einer anderen Species [1]).

Daß nicht nur die Zellen der höheren Tiere, sondern selbst die der niedrigst stehenden Lebewesen gegen eine minimale Veränderung der Säftemasse sehr empfindlich sind, zeigen die variabeln Resultate, welche man erhält bei dem Versuch, gewisse Infektionskrankheiten von einer Species auf eine andere zu übertragen. So haftet zum Beispiel die Septikämie der Hausmäuse nicht bei anderen Mäuserassen [2]), woraus zugleich hervorgeht, daß diese sich so nahe stehenden Varietäten doch nicht völlig übereinstimmen in Bezug auf die Zusammensetzung ihrer Säfte. Selbst verschiedene Individuen derselben Species scheinen durch pathologische Verhältnisse leicht eine Differenz in der Zusammensetzung ihrer Gewebsflüssigkeiten zu erlangen, welche groß genug ist, um die Entwickelung maligner Geschwülste, welche man von kranken Individuen einem gesunden transplantiert, zu verhindern. Hierher gehört auch die Thatsache, daß junge Hunde leicht mit Milzbrand zu infizieren sind, alte dagegen nicht.

Wir müssen daher annehmen, daß auch die Zellen der Sacculina andere Säfte verlangen, als sie diesem Parasiten als Nahrung zu Gebote stehen. Es bleibt ihm offenbar eine Umwandelung der Säfte seines Wirtes durch cellulare Verdauung nicht erspart.

Von den nicht parasitisch lebenden Tieren fehlt nur den niedrigsten Formen die sekretive Verdauung, also

---

1) Siehe LANDOIS, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Art. Transfusion und: Die Transfusion des Blutes, 1875. Vergl. auch E. VON BERGMANN, Die Schicksale der Transfusion im letzten Decennium, Berlin 1883 und A. LANDERER, Virchow's Arch., Bd. 105, 1886, S. 351. Für den Zerfall der Blutkörperchen in einer fremden Blutart werden in neuester Zeit gewisse hypothetische Bestandteile des Blutserums verantwortlich gemacht, welche nicht nur fremde Blutkörperchen, sondern auch in die Säftemasse gedrungene Bakterien zu vernichten streben. Diese Stoffe vermutlich eiweißartiger Natur, welche als „Alexine“ bezeichnet werden, sollen für die Serumarten der verschiedenen Tierspecies specifische sein, so daß auch jede Blutart wie nur ganz bestimmte Bakterienarten, so auch nur die Zellen gewisser Tierspecies zu schädigen geeignet ist. Vergl. DAREMBERG, Compt. rend., Bd. 103, 1891, S. 508 sowie H. BUCHNER, Zur Physiologie des Blutserums und der Blutzellen, Centralbl. f. Physiol., Bd. 6, 1892, S. 97. Die „Alexine“ spielen offenbar eine wichtige Rolle in dem Problem der „Immunität“, über welches in neuester Zeit eine umfangreiche Litteratur entstanden ist. Eine zusammenfassende Uebersicht giebt über diese Frage: LUBARSCH, Ueber Immunität und Schutzimpfung, Leipzig 1892. (Tiermedizinische Vorträge, Heft 11.) Vergl. auch BEHRING, Die praktischen Ziele der Blutserumtherapie und die Immunisierungsmethoden, sowie: Das Tetanusheilverfahren, Leipzig 1892.

2) R. KOCH, Die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten, Leipzig, 1878, S. 46.

namentlich den Protozoen, den Infusorien, den Actinien (Seeanemonen) und den Hydromedusen.

Bei den Protozoen übernimmt das Protoplasma mit den Funktionen der Empfindung und Bewegung auch diejenige der Verdauung. Von diesen umfließen die frei lebenden Amöben und die in Kammern sitzenden Rhizopoden die feste Nahrung mit ihren Pseudopodien, lösen das Verwendbare auf und stoßen das Unverdauliche wieder aus [1]). Die mit äußeren Membranen versehenen Infusorien dagegen befördern bereits die feste Nahrung durch strudelnde Cilien nach der membranlosen Mundstelle und von dort in das Innere des Körpers, wo die Verdauung stattfindet.

In ähnlicher Weise scheint sich der Verdauungsmodus der Hydromedusen zu gestalten. Die Prüfung der schleimigen Sekrete, welche den Medusenkörper gewöhnlich umhüllen, und besonders derjenigen Flüssigkeiten, welche sich in dem cölenterischen Raume finden, auf eine enzymatische Wirkung, hat stets ein negatives Resultat zur Folge gehabt, selbst wenn die Verdauungsversuche bei den hierzu günstigsten Temperaturen von 38—40° C vorgenommen wurden [2]). Ob bei den Medusen nicht nur das Innere, sondern auch die äußere Oberfläche mit einem cellularen Verdauungsvermögen ausgestattet ist, scheint nicht festzustehen [3]). Nach Krukenberg werden durch Medusen hindurchgezogene Fibrinfäden verdaut und resorbiert.

Mehr als bei den Medusen sind die Verdauungsvorgänge bei den Actinien lokalisiert. Hier scheinen es nach Krukenberg besonders die Mesenterialfilamente zu sein, welche dem Verdauungsgeschäft obliegen. Das stark ätzende Sekret der Nesselkapseln an der Außenseite der Tentakeln wirkt nicht eiweißverdauend, es ist wahrscheinlich vorwiegend ein Schutzmittel und kann wohl auch die Auflösung der Kalkskelette von Seetieren, welche den Actinien als Nahrung dienen, bewirken. Als Krukenberg eine mit rohem Fibrin gefüllte Federspule in den Gastrovaskularraum von Actinien brachte, erfolgte eine Verflüssigung des Fibrins nur an den Stellen, wo ein unmittelbarer, inniger

1) Mikroskopische Beobachtungen der Verdauungsvorgänge bei den Protozoen liegen vor von Greenword (Ueber den Verdauungsprozeß bei den Rhizopoden, Journ. of Physiol., Bd. 7, 1886, S. 253), M. Meissner (Beiträge zur Ernährungsphysiologie der Protozoen, Zeitschr. f. wissensch. Zoologie, Bd. 46, 1888, S. 498) und Fabre-Domergue (Annal. des siences nat., Zoologie, 1888, S. 140). Aus den angeführen Untersuchungen scheint mit Sicherheit nur hervorzugehen, daß die Flüssigkeitsvakuolen des Protoplasmas oft eine Säure enthalten, welche vielleicht für die Auflösung mancher Nahrungsmittel, speciell von Nährsalzen, von Bedeutung ist. Diese saure Reaktion hat übrigens schon Engelmann fesgestellt. (Vergl. Engelmann in Hermann's Handbuch der Physiologie, Bd. 1, 1879, S. 349). Ueber das Verhalten verfütterter Nährstoffe, namentlich mit Alkana gefärbter Fetttropfen, gehen die Angaben auseinander, indem die Fettkugeln bald nur in den Vakuolen, bald lediglich im Protoplasma gesehen wurden.

2) W. Krukenberg, a. a. O. S. 54.

3) W. Krukenberg, a. a. O. S. 76, Anmerk. 40. Vergl. hiergegen C. Ischikawa, Zeitschr. f. wissensch. Zoologie, Bd. 49, 1890, S. 433 und M. Nussbaum, Die Umstülpung der Polypen, Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 35, 1891, S. 111.

Kontakt zwischen den Mesenterialfilamenten und dem Fibrin zustande kommen konnte, während alle anderen Partien des Fibrins völlig unverändert blieben. Dieser Versuch spricht dafür, daß die Verdauung des Fibrins nicht mit Hilfe von abgesonderten Sekreten, sondern auf cellularem Wege erfolgte. Uebrigens hat KRUKENBERG auch hier die schleimigen Sekrete der äußeren Hülle, sowie diejenigen des Gastrovaskularraumes mit negativem Erfolge auf enzymatische Wirkungen untersucht.

Bei den Spongien scheinen nach neueren Untersuchungen von LENDENFELD lediglich die sogenannten Kragengeißelzellen die Aufnahme und die erste Umwandlung der Nahrung zu besorgen. Letztere soll dann weiterhin amöboïden Wanderzellen übergeben werden, welche die Nährstoffe durch den ganzen Schwamm verbreiten [1]).

In der Tierreihe aufwärts steigend, sind wir nunmehr an einen Punkt gelangt, wo sich der direkten cellularen Verdauung wohl die sekretive hinzugesellt, wo sie aber noch von untergeordneter Bedeutung erscheint, indem Geschöpfe, wie die Turbellarien [2]) und gewisse Species der Tunicaten [3]), wohl mit Hilfe ihrer oberflächlichen Zellen resorbieren und demnach direkt cellular verdauen, aber auch gegen ihr Darmlumen verdauende Sekrete absondern. Es braucht also bei ihnen der cellularen Verdauung nicht notwendig die sekretive vorauszugehen.

Bei allen übrigen Tieren dagegen, also namentlich bei den Echinodermen, Anneliden, Arthropoden und Mollusken, abgesehen von gewissen parasitischen Formen, sowie bei allen Wirbeltieren tritt nur die sekretive Verdauung äußerlich hervor.

Bei allen diesen Tieren mit ausgebildeter sekretiver Verdauung werden die Verdauungssekrete geliefert durch drüsenförmig vereinigte Zellen, welche entweder dem Darm entlang flächenförmig ausgebreitet sind oder besondere Drüsenlager bilden. Bald besorgt eine einzige Drüsenmasse die Produktion sämtlicher zur Verdauung erforderlichen Enzyme, bald entstehen diastatisch wirkende und peptonisierende Enzyme in verschiedenen Organen, bald wieder liefern verschiedene Drüsenkörper verschiedenartige eiweißverdauende Enzyme, kurz alle Möglichkeiten dieser Art sind in der Tierreihe zu finden, wobei es scheint, daß mit der höheren Entwickelung auch die Produktion der verschiedenartigen Fermente in besonderen Drüsen erfolgt.

Universelle digestive Funktion besitzt noch bei den Mollusken jenes Drüsenorgan, welches in der Regel als Leber bezeichnet wird,

---

1) Vergl. R. VON LENDENFELD, Experimentaluntersuchungen über die Physiologie des Spongien, Zeitschrift f. wissensch. Zoologie, Bd. 48, 1889, S. 406. Aeltere Untersuchungen stammen von METSCHNIKOFF, Spongiologische Studien, Zeitschr. f. wissensch. Zoologie, Bd. 32, 1879, S. 371 und von KRUKENBERG, Vergleichende Physiologie der Verdauung, 1882, S. 51.

2) E. METSCHNIKOFF, Ueber die Verdauungsorgane einiger Süßwasserturbellarien, Zool. Anz., I, 1878, S. 387. Derselbe: Untersuchungen über die intracellulare Verdauung bei wirbellosen Tieren, Arbeiten des Zoologischen Instituts in Wien, Bd. 5, Heft 2.

3) W. KRUKENBERG, a. a. O. S. 56 und Untersuchungen aus dem Physiol. Institut der Univ. Heidelberg, Bd. 2, 1878, S. 360. Ferner: Vergl. physiol. Studien, I. Reihe, 5. Abteil., 1881, S. 62.

wiewohl es gerade diesen Namen am wenigsten verdient. Auch die Bezeichnung Hepatopankreas ist weder ausreichend noch zutreffend und hat deshalb in neuerer Zeit der passenden Bezeichnung „Mitteldarmdrüse“ Platz gemacht.

Nach den Untersuchungen KRUKENBERG's wird von diesem Organ ein fettspaltendes, ein diastatisches, ein peptisches und meist auch ein tryptisches Enzym geliefert. Funktionell ist es also ein Komplex von Speichel-, Magen- und Pankreasdrüsen. Im übrigen wird die Reaktion des Chymus der Mollusken nicht, wie bei den höheren Tieren, in der Art geregelt, daß dem Speisebrei an bestimmten Regionen des Darmtraktes eine konstante Reaktion zukommt. Hieraus kann jedoch dem Organismus kein Schaden erwachsen, da die Eiweißverdauung auf jeden Fall, sowohl bei saurer, als auch bei alkalischer oder neutraler Reaktion vor sich geht. Fehlt jedoch einer Molluskenspecies das peptische Ferment, so soll mit diesem Mangel zugleich auch stets die Säurebildung vermißt werden [1]). Andererseits giebt es auch Mollusken, wie Helix pomatia, welche die Eiweißstoffe nur bei saurer Reaktion des Darminhaltes, also peptisch verdauen, ihnen fehlt das Trypsin gänzlich [2]).

Die Auffassung der Mitteldarmdrüse als Leber der Mollusken wird ferner unhaltbar gemacht durch die Thatsache, daß sich weder Glykogen in wesentlichen Mengen, noch spezifische Gallenbestandteile darin nachweisen lassen [3]). LEVY vermochte allerdings bei Helix pomatia ein wenig Glykogen aus 100 darauf verarbeiteten Mitteldarmdrüsen zu isolieren, aber relativ weniger, als die übrigen Organe dieser Tiere zu enthalten pflegen. Neben den sehr geringen Glykogenmengen erhielt LEVY, ebenfalls in unbedeutender Menge, noch ein zweites kolloïdes Kohlehydrat, das „Sinistrin“, welches in der Weinbergschnecke zuerst von HAMMARSTEN [4]), aber auch im Pflanzenreich von SCHMIEDEBERG [5]) aufgefunden wurde. Das Sinistrin ist im Gegensatz zum Glykogen gegen Ptyalin völlig resistent und liefert erst beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren Lävulose, ist also dem Inulin sehr ähnlich, aber nicht mit ihm identisch.

Wird bei den Mollusken überhaupt eine Säure produziert, so geschieht dies nicht in der Mitteldarmdrüse, sondern in speziellen acidogenen Drüsenkomplexen, welche ihre Flüssigkeit in das Darmrohr ergießen. Eine geringe Säureproduktion, und zwar auffallenderweise von

---

1) W. KRUKENBERG, a. a. O. S. 59 u. 61 und Unters. aus dem Physiol. Institut der Univ. Heidelberg, Bd. 2, 1878, S. 36. F. PLATEAU, Extr. d. Bull. de l'acad. r. de Belgique, N. F. Bd. 44, 1877.

2) D. BARFURTH, Ueber den Bau und die Thätigkeit der Gastropodenleber. MAX LEVY, Zoochemische Untersuchung der Mitteldarmdrüse von Helix pomatia, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 410.

3) A. B. GRIFFITHS, Chemisch-physiologische Untersuchungen über die Cephalopodenleber und ihre Identität mit einem wahren Pankreas, Chem. News, Bd. 51, S. 160 und Ber. der Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 18, 1885, Ref. S. 294. MAX LEVY, a. a. O. S. 413.

4) O. HAMMARSTEN, Pflüger's Arch., Bd. 36, S. 440.

5) O. SCHMIEDEBERG, Ueber ein neues Kohlehydrat, Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 3, 1879, S. 112. Vergl. auch RICHE und REMONT, Journ. de Pharm. (5) 2, S. 291, sowie WEYHER VON REIDEMEISTER, Inaug.-Diss. Dorpat 1880.

Schwefelsäure, ist bei den Murexarten nachgewiesen, während bei den Prosobranchiern die Säurebildung eine bedeutende ist und bei einzelnen Species geradezu enorm genannt werden muß.

Seit den Untersuchungen Troschel's[1]) vom Jahre 1854 weiß man, daß Dolium galea eine stark saure Flüssigkeit gegen ihre Mundhöhle absondert, welche in zwei großen Drüsenmassen erzeugt wird, die symmetrisch zu beiden Seiten des Magens liegen und mit langen Ausführgängen zu den Seiten der Speiseröhre emporsteigen, um rechts und links neben der chitinüberzogenen und mit Zahnreihen besetzten Zunge, der sogenannten Radula, zu endigen. Die Konzentration des Sekretes scheint Schwankungen zu unterliegen, 2,18 ist als geringster, 4,25 als höchster Prozentgehalt an freier Schwefelsäure des frisch untersuchten Sekretes gefunden worden. Außerdem aber wurde freie Salzsäure in einer Menge von 0,4—0,6 Proz. nachgewiesen. Da die saure Flüssigkeit, zum Teil wenigstens, mit der Nahrung verschluckt wird und dem Speisebrei dadurch eine saure Reaktion verleiht, und da ferner Krukenberg[2]) bei diesen Tieren einen neutralen, aber pepsinhaltigen Verdauungssaft nachgewiesen hat, kann dem sauren Sekret eine digestive Bedeutung nicht abgesprochen werden. Indessen deutet der abnorm hohe Säuregehalt zweifellos darauf hin, daß dieses Sekret außer der digestiven noch eine andere Bedeutung haben muß. Semon[3]) hat darauf aufmerksam gemacht, daß die saure Flüssigkeit namentlich auch beim Kauprozeß wirksam wird, indem sie den kohlensauren Kalk zerstören hilft, der in den Geweben der meisten Tiere eingelagert ist, welche die Lieblingsnahrung jener Schnecken bilden. Eine Auflösung des kohlensauren Kalks kann durch die Schwefelsäure allerdings nicht erfolgen, aber dennoch eine Zerstörung der Kalkskelette. Denn bringt man zum Versuch einen Seestern in wenig schwefelsäurehaltiges Wasser, so erfolgt zwar keine Auflösung des Skeletts, aber dasselbe läßt sich jetzt zwischen den Fingern mit Leichtigkeit durch gelindes Reiben in ein feines Pulver zerbröckeln, was vorher vollkommen unmöglich gewesen wäre. Endlich erscheint es nach Beobachtungen von Troschel und Panceri sicher, daß unter Umständen das saure Sekret von diesen Tieren auch zur Verteidigung benutzt wird.

Von den Verdauungseinrichtungen der Evertebraten ist endlich erwähnenswert, daß im allgemeinen zuerst bei den Insekten spezifische echte Speicheldrüsen auftreten[4]), welche bei neutraler Reaktion des Sekretes ein diastatisches Enzym bilden, während bei diesen Tieren die Mitteldarmdrüse, welche bei einzelnen Formen multipel vorhanden ist, noch ihren universellen digestiven Charakter bewahrt hat.

---

1) Troschel, Poggendorff's Annalen, Bd. 93, 1854, S. 614 und Journ. f. prakt. Chem., Bd. 63, 1854, S. 170. Vergl. auch de Luca und Panceri, Compt. rend., Bd. 65, 1867, S. 577 u. 712 und ferner R. Maly, Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch. Bd. 81, 1880, S. 376.

2) W. Krukenberg, Unters. aus dem Physiol. Institut der Univ. Heidelberg, Bd. 2.

3) R. Semon, Ueber den Zweck der Ausscheidung der freien Schwefelsäure bei Meeresschnecken, Biol. Centralbl., Bd. 9, 1889, S. 80. Vergl. auch H. Simroth, ebendas. S. 287.

4) Nach Griffiths besitzen auch Sepia officinalis sowie Patella vulgata echte Speicheldrüsen, Proc. roy. soc., Bd. 44, 1890, S. 325.

Die verschiedenen Klassen der Wirbeltiere zeigen untereinander in Bezug auf die Verdauungsvorgänge kaum abweichende Verhältnisse, nur die Fische machen eine Ausnahme, indem sie sich in mancher Beziehung noch den höheren Wirbellosen nähern.

Es ist bekannt, daß nicht nur den Fischen, sondern auch den im Wasser lebenden Säugetieren, den Cetaceen und den Pinnipediern, die Speicheldrüsen entweder vollkommen fehlen, oder doch nur rudimentär entwickelt sind. Man nimmt daher meist ohne weiteres an, daß bei diesen Tieren Speichel nicht zu finden sei. Dem entgegen macht KRUKENBERG eine Angabe, nach welcher die Mundschleimhaut des Karpfens und des Lophius piscatorius eine Feuchtigkeit absondert, welche auf Stärke gut diastatisch einwirkt[1]).

Für die Gegenwart der verschiedenen Verdauungsenzyme ist bei allen Fischen reichlich gesorgt, aber die Drüsenkomplexe, welche die Fermente liefern, verhalten sich bei den mannigfachen Gattungen und Species sehr abweichend.

Ein Magen mit stark saurem, eiweißverdauendem Sekret ist bei allen Fischen zu finden. Man hat behauptet, das Pepsin im Fischmagen sei ein anderes, als das Pepsin der Warmblüter, weil es auch bei 0° seine digestive Funktion erfülle[2]). Hiergegen wendet KRUKENBERG[3]) ein, daß diese Versuche nicht gelten können, weil der Magensaft der Fische unvergleichlich reicher an Pepsin sei, als derjenige der Säuger, und ersterer lediglich aus diesem Grunde auch bei 0° einwirke. Diese Behauptung KRUKENBERG's verdient insofern Beachtung, als man sich nach meinen Erfahrungen in der That überzeugen kann, daß ein künstlicher sehr pepsinreicher Magensaft, auch wenn das Pepsin aus der Magenschleimhaut eines Säugetiers stammt, im Verlaufe einiger Stunden selbst bei 0° Fibrinflocken aufzulösen vermag[4]).

Eine Drüse, welche dem Pankreas der höheren Wirbeltiere entspricht, findet man nur bei wenigen Fischarten. Einige Gattungen besitzen eine Verdauungsdrüse, welche der Mitteldarmdrüse der höheren Wirbellosen nahe kommt, jedoch Galle produziert und somit wirkliche Leberzellen enthalten muß. Aber es sind auch viele Fische bekannt, denen sowohl ein echtes Pankreas, als auch eine Mitteldarmdrüse abgeht. In diesem Falle werden direkt aus der Schleimhaut des Mitteldarms Verdauungssekrete entleert. Die Schleimhaut zeigt dann behufs Vergrößerung der Fläche ausgedehnte Längsfalten und Wülste. Auch die sackförmigen Anhänge des Mitteldarms, die sogenannten Appendices pyloricae, werden von CLAUS[5]) als eine Vergrößerung der sezernieren-

---

1) KRUKENBERG, Grundzüge einer vergleich. Physiologie der Verdauung, 1882, S. 67.

2) MURISIER, Verhandlungen der physik.-mediz. Gesellsch. zu Würzburg, Bd. 4, 1873, S. 120. HOPPE-SEYLER, Ueber Unterschiede im chemischen Bau und der Verdauung höherer und niederer Tiere, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 395.

3) W. KRUKENBERG, Grundz. einer vergleich. Physiologie der Verdauung und Vergleich. physiol. Studien, I. Reihe, 4. Abt., 1881, S. 37.

4) Dieselbe Beobachtung machte in neuester Zeit M. FLAUM, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 433.

5) CLAUS, Kleines Lehrbuch der Zoologie, 1880, S. 691.

den Oberfläche gedeutet. Ihr Saft wirkt in der That gut diastatisch und tryptisch[1]).

Gerade diese Verhältnisse der Mitteldarmschleimhaut zeigen nahe Beziehungen der Fische zu gewissen Wirbellosen. Denn auch den Holothurien, was nachträglich erwähnt werden mag, fehlt jede makroskopische Verdauungsdrüse, und dennoch wird von ihrer Darmschleimhaut, genau wie bei jenen Fischen, sowohl ein peptisches und ein tryptisches, als auch ein diastatisches und ein fettspaltendes Enzym abgesondert.

Im übrigen sind prinzipielle Unterschiede im Verdauungsmodus der verschiedenen Wirbeltiere nicht festzustellen. Selbst zwischen den Herbivoren und Carnivoren läßt sich eine Differenz in Bezug auf das Wesen der Verdauungsprozesse nicht auffinden, wiewohl im allgemeinen die Länge des Verdauungskanals der Herbivoren diejenige der Carnivoren ganz bedeutend übertrifft. Während die Länge des Verdauungsschlauches zur Körperlänge beim Schafe sich verhält wie 28 : 1, bei den Wiederkäuern wie 20—15 : 1 und beim Hund wie 4 : 1, steht der Mensch mit 6 : 1 in der Mitte, wobei man allerdings die Körperlänge des Menschen von den Hacken bis zum Wirbel, bei den Tieren dagegen vom letzten Kreuzbeinwirbel bis zur Kopfhöhe zu messen pflegt[2]).

Die Veränderungen der Nahrungsstoffe im Darmkanal sind nicht lediglich chemischer, sondern auch mechanischer Natur. Denn die Nahrungsstoffe werden der chemischen Einwirkung der Verdauungssäfte erst zugänglich, nachdem ihre Gemische, die Nahrungsmittel, durch die Arbeit des Kauens und der Darmbewegung zerkleinert und zermalmt worden sind.

Die digestive Umformung, welche die verschiedenen Nahrungsstoffe erfahren müssen, um zur Resorption in die Säftemasse geeignet zu werden, ist verschieden eingreifend. Fette brauchen nicht einmal gelöst, sondern in der Darmflüssigkeit nur fein verteilt zu werden. Alle übrigen Nahrungsstoffe dagegen bedürfen der Lösung, während außerdem gewisse Proteïnsubstanzen und die höheren Kohlehydrate einer hydrolytischen Spaltung unterliegen müssen. Die zur Verdauung und Resorption ungeeigneten, sowie im Uebermaß aufgenommenen Stoffe bleiben im Darm zurück und werden als Faeces entleert.

Drittes Kapitel.

Die Verdauungssäfte.

Die Verdauungssäfte werden bei den Wirbeltieren eingeteilt nach ihrer Bildungsstätte, welche im allgemeinen auch mit einer spezifischen digestiven Wirksamkeit verbunden ist.

Es bilden den Mundspeichel: die Sekrete der großen Speicheldrüsen, welche sich in die Mundhöhle ergießen (Glandula parotis, submaxillaris und sublingualis), zu welchen sich die Absonderungen der

---

1) Raph. Blanchard, Sur les fonctions des appendices pyloriques, Compt. rend., Bd. 96, 1883, S. 1241.

2) Vergl. C. A. Ewald, Klinik der Verdauungskrankheiten, Bd. 1, 1890, S. 36.

vielen kleinen Drüsen der Mundhöhle (Glandulae buccales und labiales) gesellen.

Der Magensaft besteht aus den Absonderungen der Drüsen und des Epithels der Magenschleimhaut.

Der Darmsaft (Succus entericus) begreift die Sekrete der LIEBERKÜHN'schen Drüsen.

Hierzu kommen der Pankreassaft und endlich das Sekret der Leber, die Galle.

Der Mundspeichel.

Das Gemenge des Mundspeichels enthält regelmäßig suspendiert abgestoßene Epithelien der Schleimhaut und ferner die durch lebhafte Molekularbewegung ausgezeichneten Speichelkörperchen, Leukocyten, welche aus den Zungenbalgdrüsen und den Tonsillen in die Mundflüssigkeit wandern.

Abgesehen von diesen Beimengungen bildet der frische Speichel eine klare Flüssigkeit, welche beim Stehen allmählich Kohlendioxyd entwickelt und sich trübt, unter Abscheidung von Calciumkarbonat [1]).

Auf eine derartige Ausscheidung ist die Bildung des Zahnsteins und der sog. Speichelsteine in den Ausführgängen der Speicheldrüsen zurückzuführen. Sie enthalten neben dem Calciumkarbonat auch wohl regelmäßig etwas Calciumphosphat, ferner organische Stoffe, namentlich Mucin, Eiweiß und Pilze beigemischt.

Die Reaktion des reinen Speichels ist äußerst schwach alkalisch, er enthält beim Menschen im Mittel 0,08 Proz. Natriumkarbonat [2]). Indessen wird der Speichel auch unter physiologischen Verhältnissen häufig neutral oder selbst sauer befunden, und zwar durch organische Säuren, welche als Produkte bakterieller Einwirkung auf Speisereste zu betrachten sind. Im Fieber und namentlich beim Diabetes findet man sehr häufig den Speichel sauer reagierend. Daß auch in diesen Fällen lediglich Bakterien die Ursache sind, ist sehr wahrscheinlich.

Die Menge des Speichels ist schwankend, da die Absonderung durch jeden Reiz der Mundschleimhaut, namentlich also beim Kauen der Nahrung erfolgt. Im Mittel sollen in 24 Stunden ca. 1500 g Speichel abgesondert werden [3]), welche größtenteils im Darmtrakt wieder zur Resorption gelangen, also einen intermediären Kreislauf beschreiben.

Auch die Zusammensetzung des Speichels kann wechseln, je nachdem die eine oder die andere der Drüsen, welche das Mundhöhlensekret liefern, sich in erhöhter Thätigkeit befindet. Der menschliche Speichel enthält nach den Untersuchungen von HAMMERBACHER [4]) etwa

---

1) ELLENBERGER und HOFMEISTER, Ueber die Trübung des Parotidenspeichels des Pferdes beim Stehen an der Luft, Archiv f. wissensch. und prakt. Tierheilkunde, Bd. 8, 1882.

2) CHITTENDEN und ELY, Amerik. chem. Journ., 1883, S. 329 sowie Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 16, 1883, Ref. S. 974. Vergl. auch MORITZ WERTHER, Pflüger's Arch., Bd. 38, 1886, S. 293.

3) BIDDER und SCHMIDT, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel, 1852. Vergl. auch TUCZEK, Ueber die vom Menschen während des Kauens abgesonderten Speichelmengen, Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, S. 534.

4) F. HAMMERBACHER, Quantitative Verhältnisse der organischen und unorganischen Bestandteile des menschlichen gemischten Speichels, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 302.

$5^1/_2$ pro Mille fester Stoffe, wovon die Hälfte anorganisch ist. Es finden sich im Speichel zunächst in sehr geringer Menge die Eiweißkörper des Serums und ferner dessen Salze. Von letzteren ist das lösliche Calciumbikarbonat besonders reichlich vorhanden. Weiter findet sich im Speichel Mucin und auffallenderweise eine Spur Kaliumrhodanid, welches sich nach dem Ansäuern des Speichels mit sehr wenig verdünnter Salzsäure durch stark verdünntes Eisenchlorid nachweisen läßt. Es soll speziell das Rhodankalium aus der Parotis stammen.

Bei den Tieren wird diese Substanz meist vermißt, wenigstens konnten sie ELLENBERGER und HOFMEISTER [1]) beim Pferd, Rind, Schaf, Ziege und Schwein nicht nachweisen. Beim Hunde soll Rhodankalium nur zuweilen vorkommen.

Giebt man zu Speichel mit Schwefelsäure angesäuerten Jodkalium-Stärkekleister, so entsteht sehr häufig blaue Jodstärke. Aus dieser Reaktion scheint hervorzugehen, daß im Mundhöhlensekret oft salpetrige Säure vorhanden ist [2]).

Der geringe Eiweißgehalt des Speichels veranlaßt im Verein mit seinem Mucingehalt das Eintreten der Farbenreaktionen der Eiweißstoffe. Der Speichel giebt eine schwache Biuretreaktion und ebenso die MILLONsche und die Xanthoproteïnfärbung. Außerdem bedingt der Mucingehalt eine Fällung, wenn man Speichel in Essigsäure haltiges Wasser gießt.

Von digestiv wirksamen Bestandteilen enthält der menschliche Mundspeichel Ptyalin. Dasselbe findet sich auch im Speichel aller Herbivoren, während es den typischen Carnivoren fehlt. Annähernd rein läßt sich das Ptyalin nach der Methode von COHNHEIM [3]) gewinnen, indem man zum Speichel, der mit wenig Kalkwasser versetzt ist, bis zur neutralen Reaktion sehr verdünnte Phosphorsäure giebt. Das entstehende Calciumphosphat reißt das Ptyalin mit nieder, so daß man nach dem Auswaschen des Niederschlages ein wenigstens von anderen organischen Stoffen freies Präparat erhält.

Man nimmt jetzt allgemein an, daß nicht nur die spezifischen organischen Bestandteile des Speichels, sondern aller Verdauungssekrete überhaupt, in den Zellen der absondernden Drüsen keineswegs bereits vorgebildet und gelöst sind. Es scheint vielmehr, daß die definitiven Sekretbestandteile erst während der Sekretion produziert werden durch eine Umbildung des während der Ruhe aufgespeicherten Zellinhaltes. So enthalten die betreffenden Drüsenzellen nicht Mucin und Ptyalin, sondern Mucinogen und das sogenannte Zymogen des Ptyalins.

Unter gewissen Umständen gelingt es in der That, das digestiv völlig unwirksame Zymogen des Ptyalins zu gewinnen und künstlich in Ptyalin überzuführen.

Bei Pferden wird nämlich das Zymogen nicht schon während der Drüsensekretion, sondern erst nachträglich durch unbekannte Einflüsse, welche beim Kauen der Speisen sicher eintreten, zersetzt, wobei das wirksame Ptyalin entsteht.

---

1) ELLENBERGER, Vergl. Physiologie der Haussäugetiere, Berlin 1890, S. 495.

2) SCHÖNBEIN, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 86, S. 151 sowie SCHAER, Zeitschr. f. Biol., Bd. 6, 1870, S. 467.

3) J. COHNHEIM, Virchow's Arch., Bd. 28, 1863, S. 241.

Dies geht aus Versuchen hervor, welche HARALD GOLDSCHMIDT [1]) ausführte.

Es wurde in den Ductus stenonianus eines Pferdes unter aseptischen Kautelen eine Kanüle eingebunden und der ausfließende Speichel in ein sorgfältig gereinigtes und sterilisiertes Cylinderglas aufgesammelt, zu welchem die Luft nur durch ein enges, mit Wattestopfen versehenes Glasröhrchen Zutritt hatte. Die in dem Gefäße vorhandene Luft war ebenfalls sterilisiert und die durch den Wattestopfen zuströmende Luft war keimfrei. Da nun der Speichel direkt aus dem Speichelgange in das Gefäß einfloß, so gelangte er nicht in Berührung mit Luftkeimen. Ebenso wurde aus derselben Fistel auch Speichel in einem offenen Gefäß bei Luftzutritt aufgefangen.

Ließ man den keimfreien Speichel in dieser Weise zu sterilisierter Stärkelösung fließen, so war selbst nach 14-tägigem Stehen im Brütofen keine Zuckerbildung eingetreten. Der Speichel war völlig unwirksam, im Gegensatz zu der Probe, welche bei Luftzutritt gewonnen war und ebenfalls auf sterilisierte Stärke einwirkte.

Der unwirksame Speichel geht aber schnell in die wirksame Form über, wenn man die Wattestopfen abnimmt und ihn mit Luft schüttelt. Ebenso erhält man ein wirksames Ferment, wenn man den Speichel mit Alkohol fällt, den Niederschlag auf ein Filter bringt und nach Entfernung des Alkohols wieder in Wasser auflöst.

Durch welches Agens das Zymogen im Maule des Pferdes zerlegt wird, ist nicht ganz klar, da reine Luft und, nach weiteren Versuchen, auch reiner Sauerstoff es nicht vermag. Auch keimfreie Kohlensäure, durch den sterilisierten Speichel geleitet, vermochte ihn nicht wirksam zu machen.

Mit Berücksichtigung dieser Beobachtungen kommt man zu dem Schluß, daß Bakterien, auch wenn sie in sehr geringer Menge vorhanden sind, den Anstoß zur Zersetzung oder Umformung des Zymogens geben. Dasselbe vermögen aber bei künstlichen Versuchen auch chemische Mittel, wie dies die Einwirkung des Alkohols beweist.

Es ist bemerkenswert, daß Invertin im Speichel nicht vorkommt, letzterer vermag unter aseptischen Kautelen bei beliebig langer Einwirkung weder Rohrzucker noch Maltose zu verändern [2]).

Außer den festen Stoffen enthält die Speichelflüssigkeit Gase, und zwar freien Sauerstoff, Stickstoff sowie ferner bedeutende Mengen nicht nur sauer gebundener, sondern auch freier Kohlensäure. Daß der Gehalt des Speichels an freiem Sauerstoff höher ist, als derjenige des Blutserums, ist von PFLÜGER sowie von KÜLZ festgestellt worden [3]).

Bei der Analyse der Gasverhältnisse im Speichel wurde zugleich die Frage entschieden, ob die Reaktion des Speichels zur Absonderung des Magensaftes in einer Beziehung steht.

Es ist nämlich bekannt, daß der Harn während der Verdauung größerer Mengen von Eiweißstoffen weniger sauer ist und selbst alkalisch werden kann. Ebenso steht es fest, daß umgekehrt der Urin stärker

---

1) HARALD GOLDSCHMIDT, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886 S. 273.

2) E. BOURQUELOT, Compt. rend., Bd. 97, 1884, S. 1000 u. 1322.

3) Vergl. S. 13.

sauer wird, wenn infolge der Nahrungsentziehung keine Magensäure zur Absonderung gelangt [1]).

Eine diesen Verhältnissen beim Harn entsprechende Verarmung an Alkali müßte sich ersichtlich beim Speichel in einer Abnahme seiner neutral gebundenen Kohlensäure äußern. Eine solche Verminderung hat sich indessen auch bei reichlichster Anregung der Magensekretion durch Nahrungsaufnahme nicht ergeben. Es steht daher fest, daß die geschilderten Beziehungen des Harns zum Magensaft, für den Speichel in gleicher Weise nicht zutreffen.

Dieses Resultat war im voraus zu erwarten, denn der Speichel dient, wie die Sekrete aller Verdauungsdrüsen, einem bestimmten physiologischen Zweck. Der Anstoß zu einer etwaigen Veränderung des in den Drüsenzellen sich abspielenden Chemismus, oder zu einer vermehrten Zellthätigkeit wird somit nur durch Nerveneinfluß von der Mundhöhle aus, wo der Speichel zur Wirkung kommt, ausgehen dürfen.

Ganz anders liegen die Verhältnisse beim Harn, einem Exkret des Organismus. Der Anstoß zu einer veränderten Thätigkeit der Nierenepithelien ist erwiesenermaßen in Bezug auf die Qualität des Harns vom Nervensystem unabhängig und geht aus von den abnormen, über die Norm vermehrten oder unter die Norm zu sinken drohenden Bestandteilen des Blutes, dessen konstante Zusammensetzung die Nieren überwachen. Die Sekretion der freien Salzsäure gegen das Lumen des Magens muß sich demnach in einer verminderten Acidität des Harns geltend machen [2]).

Die Sekrete der verschiedenen Drüsen, welche das Gemenge des Mundspeichels bilden, sind nicht gleichartig.

Die Parotis sondert beim Menschen kein Mucin ab, sondern nur ein schwach eiweißhaltiges, seröses Sekret. Es läßt sich durch Einbringen einer feinen Kanüle in den Ductus Stenonianus völlig rein, ohne Vermischung mit den übrigen Speichelflüssigkeiten, gewinnen. Beim Diabetiker findet man in diesem so gewonnenen Sekret häufig Zucker, bisweilen in bedeutender Menge [3]).

Die Gl. sublingualis und die meisten kleineren Drüsen der Mundhöhle liefern dagegen Mucin.

Die Gl. submaxillaris endlich bildet sowohl Mucin, als auch Eiweiß.

Das Ptyalin findet sich beim Menschen sowohl im Parotidenspeichel, als auch in dem Sekret der Submaxillaris und zwar in letzterem sehr reichlich [4]). Der Submaxillarspeichel vom Schwein und Kaninchen dagegen enthält nach der Angabe von Grützner kein Ptyalin. Ueberhaupt ist bei den Tieren die chemische Zusammensetzung der verschiedenen Speichelsekrete nicht den Verhältnissen beim Menschen völlig entsprechend, vielmehr zahlreichen Abweichungen unterworfen.

---

1) G. Sticker und C. Hübner, Ueber Wechselbeziehungen zwischen Sekreten und Exkreten des Organismus; ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie der Verdauung, Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. 12, 1887, S. 114 und Berliner klin. Wochenschr., 1887, No. 41.

2) Vergl. Bunge, Lehrbuch der physiol. Chem., 1889, S. 312.

3) Vergl. C. A. Ewald, Klinik der Verdauungskrankheiten, 1890, Bd. 1, S. 53.

4) Grützner, Notizen über einige ungeformte Fermente im Säugetierorganismus, Pflüger's Arch., Bd. 12, 1876, S. 287.

Aus den berühmten CARL LUDWIG-[1]) CL. BERNARD-schen [2]) Speichelversuchen, welche an Hunden gemacht worden sind, hat sich weiterhin die wichtige Thatsache ergeben[3]), daß die chemische Zusammensetzung der mucinhaltigen Speichelsekrete durch Reizung verschiedener Nerven künstlich beeinflußt werden kann. Es wird beobachtet, daß durch Reizung des Sympathicus die Gl. submaxillaris ein besonders mucinreiches Sekret entleert, während auf Reizung der Chorda ein sehr dünnflüssiges, mucinarmes, aber salzreiches[4]) Sekret ergossen wird. Man unterscheidet daher Sympathicus- und Chordaspeichel. Entsprechende Verhältnisse sind von HEIDENHAIN[5]) auch für die Parotis des Hundes festgestellt worden. Diese Drüse liefert auf Reizung des N. glossopharyngeus nur ein dünnflüssiges Sekret, welches aber sogleich dickflüssig wird, sobald eine gleichzeitige Reizung des N. sympathicus erfolgt.

Infolgedessen scheint es sicher, daß zu allen Speicheldrüsen zwei Arten von Nervenfasern führen, welche deren Thätigkeit regulieren: sekretorische und trophische. Die sekretorischen beeinflussen den Cirkulationsapparat der Drüse und bewirken die Absonderung des Wassers, der Salze und kleiner Mengen von Eiweiß. Die trophischen Nervenfasern dagegen bedingen die Absonderung der eigentlichen organischen Sekretbestandteile: größerer Eiweißquantitäten, Mucin und Ptyalin.

Der Magensaft.

Im Magen findet sich eine fast klare Flüssigkeit von stark saurer Reaktion, welche auf Reizung der Magenschleimhaut, in der Norm durch deren Berührung mit der Nahrung, secerniert wird.

Menschlicher Magensaft läßt sich nach EWALD's[6]) Angabe leicht durch Einführung eines weichen Schlauches in den Magen gewinnen, wobei durch die Wirkung der Bauchpresse der Saft spontan entleert wird.

Von Hunden mit künstlichen permanenten Magenfisteln, in welche nach dem Vorschlage von CL. BERNARD eine durch Kork verschließbare Metallkanüle eingeführt wird, kann man sich jederzeit Magensaft verschaffen.

Künstliche Magenfisteln bei Tieren wurden zuerst im Jahre 1842 von dem Russen BASSOW und 1843 von dem Franzosen BLONDLOT angelegt, nachdem der Amerikaner BEAUMONT schon 1834 an einem Menschen eine permanente traumatische Magenfistel beobachtet hatte.

Völlig speichelfreien Magensaft vom Menschen zu erhalten, ist wohl noch nicht gelungen, nur annähernd ist dies Ziel zu erreichen.

---

1) C. LUDWIG, Zeitschr. f. rat. Medizin, 1851.

2) CL. BERNARD in einer Reihe von Abhandlungen, Paris 1857 und 1858.

3) ECKHARD, Beiträge zur Anatomie und Physiologie, 1860, sowie namentlich R. HEIDENHAIN, Pflüger's Arch., Bd. 17, 1878, S. 37.

4) Vergl. WERTHER, Pflüger's Arch., Bd. 38, 1886, S. 293, sowie LANGLEY und FLETCHER, Proc. Roy. Soc. London, Bd. 45, 1889, S. 16.

5) R. HEIDENHAIN, a. a. O. S. 28.

6) C. A. EWALD, a. a. O. S. 87.

Vom Hunde dagegen gewannen Bidder und Schmidt reinen Magensaft aus Fisteln, indem sie gleichzeitig die Ausführgänge aller Speicheldrüsen unterbanden, um das Verschlucken des Speichels zu verhindern.

Die saure Reaktion des Magensaftes wurde bereits 1824 von dem Engländer Prout auf freie Salzsäure bezogen. Bald darauf aber begegnete dieser Befund vielseitigem Zweifel, man glaubte, Milchsäure gefunden zu haben, bis dieser Streit endlich definitiv durch die quantitativen Untersuchungen von Bidder und Schmidt erledigt wurde [1]).

Diese bestimmten in einer abgewogenen Menge Magensaftes vom Hunde sämtliches Chlor, sowie sämtliche Basen, und berechneten das Aequivalent des gefundenen Chlors auf die Aequivalente sämtlicher gefundenen Metalle. Es blieb stets ein Rest an Chlor, welcher nur auf freie Salzsäure bezogen werden konnte. Während dieselbe beim Hunde im Mittel von 9 Analysen 0,3 Proz. betrug, hat sich aus vielfachen neueren Bestimmungen für den menschlichen Magensaft ein Salzsäuregehalt von 2—3 pro Mille ergeben [2]).

Der menschliche Magensaft enthält ferner 5 pro Mille Trockensubstanz, welche im wesentlichen aus den Salzen des Serums und etwas Mucin besteht. Ferner finden sich in ihr zwei Enzyme, das proteolytische Pepsin [3]) und das Lab [4]) oder Chymosin, welches die Gerinnung des Kaseïns bewirkt.

Invertin, wie man früher glaubte, findet sich im Magensafte nicht. Worm-Müller [5]) hat diese Frage definitiv entschieden. Er gab zu normalem menschlichen Magensaft, welcher aus einer Fistel stammte, 2 Proz. reinen Rohrzucker. Derselbe zeigte sich selbst nach 16-stündiger Digestion im Brütofen völlig unverändert.

Dagegen findet man im normalen Mageninhalt sehr häufig Milchsäure. Aber dieselbe ist kein Produkt der Drüsensekretion, sondern entstanden durch bakterielle Gärung genossener Kohlehydrate [6]).

Ewald und Boas [7]) haben gezeigt, daß im Anfang der Verdauung von Kohlehydraten im Magen ganz gesunder Menschen stets Milchsäure

1) Bidder und Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel, 1852. Vergl. auch Heidenhain, Pflüger's Arch., Bd. 19, 1879, S. 153.

2) Dionys Szabó, Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 1, 1877, S. 155. C. A. Ewald, a. a. O. S. 88.

3) Eberle, Physiologie der Verdauung, Würzburg 1834.

4) O. Hammarsten, Ueber die Milchgerinnung und die dabei wirkenden Fermente der Magenschleimhaut, Ref. in den Jahresberichten für Tierchemie, 1872, S. 118.

5) Worm-Müller, Pflüger's Arch., Bd. 34, 1884, S. 576. Vergl. auch R. Maly, Chemie der Verdauungssäfte, in Hermann's Handbuch d. Physiologie, 1883, Bd. 5, 2, S. 116, sowie Külz, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes, Marburg 1874, S. 147. Dies scheint sich jedoch nur auf menschlichen Magensaft zu beziehen. Der Magensaft von Hunden invertiert den Rohrzucker (W. Kühne), was indessen nach C. Voit lediglich die Wirkung der hier in etwas stärkerer Konzentration vorhandenen Salzsäure ist, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 268.

6) Vergl. Brücke, Vorlesungen über Physiologie, 1885, I, S. 305.

7) Ewald, a. a. O. S. 82. Vergl. auch Ewald und Boas, Beitr. zur Physiologie und Pathologie der Verdauung, Virchow's Arch., Bd. 101, 1885, S. 325 und Bd. 104, 1886, S. 271.

vorhanden ist. Sie läßt sich mit aller Sicherheit während der ersten 10—30 Minuten nach der Einverleibung von Kohlehydratkost nachweisen und verschwindet bis auf Spuren, sobald die Menge der freien Salzsäure eine beträchtlichere geworden ist. Giebt man aber eine Nahrung, welche keine Milchsäurebildner enthält, so findet man auch im Mageninhalt stets nur freie Salzsäure. Das Auftreten anderer Säuren, wie z. B. der Buttersäure, ist stets pathologisch.

Wie beim Speichel, so sind auch die Drüsensekrete, welche den Magensaft bilden, nicht völlig gleichartig.

Nur aus den Fundusdrüsen des Magens stammt die Salzsäure, ein Produkt besonderer, dem Lumen der Drüsen abgewandter Zellen, der sogenannten delomorphen oder Belegzellen. Dagegen liefern die das Lumen der Fundusdrüsen bekleidenden adelomorphen oder Hauptzellen Pepsin und Lab.

Die Pylorusdrüsen produzieren keine Salzsäure, im Gegenteil ein alkalisches Sekret. Außer ein wenig Natriumkarbonat liefern die gleichartigen Zellen dieser Drüsen, welche äußerlich den adelomorphen Zellen der Fundusdrüsen entsprechen, lediglich Pepsin und Lab.

Aus den Becherzellen, welche die Magenschleimhaut außerhalb der Drüsenzellen bekleiden, stammt das Mucin, welches sich den Drüsensekreten beimischt.

Die verschiedenartige Funktion der Fundus- und der Pylorusdrüsen ist durch HEIDENHAIN[1]) mittels partieller Resektion jeder dieser beiden Magenregionen bei Hunden festgestellt worden.

Er trennte die Pylorusregion mit Erhaltung des Mesenteriums und der Gefäße vom Magen ab, nähte den Rest des Magens mit dem Duodenum zusammen und nähte ebenso das abgetrennte Stück, aus dem er einen trichterförmigen Sack bildete, in die Bauchwunde ein.

Die Schleimhaut des Pylorus bildete demnach einen eingestülpten Teil der äußeren Bauchwand, von welcher ein alkalischer, glasheller Schleim abgesondert wurde, der aber, um degestiv wirksam zu werden, des Zusatzes von Salzsäure bedurfte, er enthielt also nur Pepsin, keine Salzsäure.

In gleicher Weise wurde die Schleimhaut des Fundus zu einem künstlichen Teil der Bauchwand geformt. Das Fundussekret zeigte sich im Gegensatz zu dem der Pylorusabsonderung sauer, durch freie Salzsäure, und enthielt, wie das Pylorussekret, Pepsin, war also direkt zur Verdauung von Eiweiß geeignet.

Da die Pylorusdrüsen lediglich Hauptzellen besitzen, wird zugleich durch diese Versuche erwiesen, daß die Hauptzellen das Pepsin, die Belegzellen die Salzsäure des Magensaftes liefern.

Diese Anschauung über die Funktion der einzelnen Zellarten wird auch durch einen Befund von SWIECICKI[2]) gestützt, daß Fleischstückchen,

---

1) HEIDENHAIN, Pflüger's Arch., Bd. 18, 1878, S. 169, und Bd. 19, 1879, S. 148. Vergl. auch R. KLEMENSIEWICZ, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 71, 1875, S. 249.

2) SWIECICKI, Pflüger's Arch., Bd. 13, 1876, S. 444. GRÜTZNER und SWIECICKI, Pflüger's Arch., Bd. 49, 1891, S. 638. Diese Befunde von SWIECICKI hat allerdings S. FRÄNKEL nicht bestätigen können. Vergl. Pflüger's Arch., Bd. 48, 1890, S. 63, und Bd. 50, 1891, S. 293, sowie FLAUM, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 444.

welche nach Unterbindung des Oesophagus in den Magen von Fröschen gebracht werden, wohl eine stark saure Reaktion annehmen, aber nicht der Verdauung unterliegen. Nun ist aber bekannt, daß sich im Magen des Frosches nur Drüsen mit Belegzellen finden, während bei ihm die Drüsen und Hauptzellen nur im Oesophagus vorhanden sind. Auch durch Färbemethoden hat sich mikrochemisch in den Belegzellen, im Gegensatz zu den Hauptzellen, Säure nachweisen lassen [1]).

Daß die freie Salzsäure des Magensaftes sich nur aus den Chloriden der Säftemasse bilden kann, war im voraus anzunehmen, ist aber namentlich durch die Untersuchungen von Kahn [2]) definitiv bewiesen worden.

Durch Darreichung einer chlorfreien Nahrung kann man die Chloride aus dem Urin allmählich zum Verschwinden bringen. In den ersten Tagen wird noch Chlor ausgeschieden, dann aber wird der Urin chlorfrei, weil der Organismus seinen unentbehrlichen Bestand an diesem Material hartnäckig festhält. — Dennoch gelingt es durch Darreichung gewisser Diuretica, wie namentlich von Kalisalpeter, der Säftemasse noch mehr Kochsalz zu entziehen, indem diese Stoffe, welche viel Harnwasser zur Ausscheidung bringen, auch immer etwas Kochsalz mit sich reißen. Fügt man dazu noch öftere Magenausspülungen, die man einige Zeit nach der Nahrungsaufnahme vornimmt, so kann dem Organismus noch eine weitere Chlormenge entzogen werden.

Im Anschluß an ältere Untersuchungen von Voit [3]), machte Kahn in dieser Weise Versuche mit Hunden, denen ausschließlich Fleisch gereicht wurde, das mit destilliertem Wasser wiederholt ausgekocht war. — Die Hunde blieben lange Zeit munter, magerten nur etwas ab und wurden dann weniger lebhaft.

Nach 20 Tagen wurde ein 8 k schwerer Hund auffallend apathisch und war scheinbar dem Tode nahe. Als ihm $3^1/_2$ g Kochsalz in Wasser gelöst gegeben wurden, erholte er sich im Verlaufe von zwei Stunden zusehends und benahm sich bald wieder wie ein normaler Hund. In den letzten Tagen vor Aufhebung des Kochsalzhungers wurde nun der ausgepumpte Magensaft — dessen Sekretion entweder durch verdauliche Ingesta, die nach einiger Zeit wieder entfernt wurden, oder durch Reizung mittels gestoßenen Pfeffers angeregt wurde — ganz neutral befunden. Derselbe ließ Fibrin völlig unverändert, verdaute dasselbe aber schnell, wenn er mit dem gleichen Volumen Salzsäure von 1 pro Mille gemischt wurde.

Die Ausscheidung des Pepsins ist also von der Säurebildung unabhängig. Zugleich ergiebt sich, daß beim Mangel der Salzsäure auch keine andere Säure, etwa Milchsäure, im Magensaft auftritt. Diese Thatsache widerlegt gewisse ältere Theorien, welche die Entstehung der Salzsäure durch eine im Lumen des Magens vor sich gehende Zersetzung

---

1) Sehrwald, Die Belegzellen des Magens als Bildungsstätten der Säure, Münchener mediz. Wochenschr., 1889, S. 177.

2) A. Kahn, Die Magenverdauung im Chlorhunger, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 10, 1886, S. 522. Vergl. auch M. Gruber, Ueber den Einfluß der Kochsalzzufuhr auf die Reaktion des Harns, Beitr. z. Physiologie, C. Ludwig gewidmet, Leipzig 1887.

3) Voit, Sitzungsber. der Bayer. Akad. d. Wissensch., 1869, Bd. 2, S. 506.

der Chloride mittels einer „intermediär“ auftretenden organischen Säure erklären wollten. Fehlt die Salzsäure, so müßte doch eine, wenn auch noch so geringe, saure Reaktion durch den hypothetischen sauren Körper sich erkennen lassen, was nicht der Fall war. Giebt man weiter einem Hunde, dessen Magensaft durch Chlorhunger völlig neutral geworden ist, irgend welche löslichen Chloride, so beginnt auch sofort reichliche Sekretion von Säure in den Magen, welche einzig und allein Salzsäure ist. Nach diesen Beobachtungen ist der Ort der Säurebildung zweifellos in die Schleimhaut des Magens zu verlegen.

Selbst bei völligem Mangel der Salzsäure enthält aber der neutrale Magensaft, auch in den letzten Tagen des Chlorhungers, doch noch Chlor in der Form von Chloriden.

Da der Inhalt des Magens nach Einführung verdaulicher Speisen, auch wenn dieselben nur kurze Zeit daselbst belassen wurden, bisweilen einen üblen Geruch zeigte, mußte der Verdacht rege werden, ob nicht doch während des Salzhungers eine geringe Menge Salzsäure gebildet würde, welche aber, da Fäulnis im Magen stattfand, sich mit dem hierbei entstandenen Ammoniak zu Ammoniumchlorid vereinigte. Dies war aber nicht der Fall. Denn auch, wenn nach Anregung der Magensekretion mittels Pfeffer, Fäulniserscheinungen nicht im geringsten bemerkt wurden, enthielt der völlig neutrale Magensaft Chlor, lediglich an fixe Alkalien gebunden.

Uebrigens konnte man bei diesen Versuchen bemerken, daß dauernd im Magen belassene chlorfreie Fleischnahrung zwar im Magen keine Veränderung erfuhr, aber dennoch, nach Ausweis der Stickstoffbestimmungen im Kote, genügend ausgenutzt wurde. Die Ingesta wurden offenbar in den Darm weiter geschoben und dort mit Hilfe des Pankreassaftes gelöst.

Sehr auffallend ist die spezifische Fähigkeit der Drüsenzellen, aus den Chloriden der Säftemasse freie Salzsäure zu bilden, während das Blut selbst alkalisch reagiert. Das Alkali bleibt hierbei zurück, gelangt ins Blut und vermehrt dessen Alkalescenz, was sich, wie erwähnt, aus der abnehmenden Acidität des Harns während der Magenverdauung, feststellen läßt.

Diese Fähigkeit der Bildung von freien Mineralsäuren teilen unsere Fundusdrüsen mit den früher besprochenen acidogenen Drüsen von Dolium galea, welche in dieser Beziehung die Magenschleimhaut weit überragen, indem sie im Verhältnis zu ihrer Sekretmenge nicht nur dreimal so viel freie Salzsäure, als unsere Magendrüsen produzieren, sondern außerdem noch etwa 50 mal so viel freie Schwefelsäure an ihr Drüsensekret abgeben. Die Speicheldrüsen von Dolium galea sind demnach zum Studium des fraglichen Vorganges offenbar am meisten geeignet.

Man hat diese auffallende Erscheinung in verschiedener Weise zu erklären versucht, früher auch als Elektrolyse. Jetzt pflegt man dieselbe auf Diffusionsvorgänge zurückzuführen, wennschon die näheren Verhältnisse vorläufig völlig rätselhaft sind.

Nach einer Hypothese von Maly [1]) entsteht die Salzsäure in den Drüsenzellen durch das Zusammentreffen von zwei im Blute vorhandenen

1) R. Maly, Liebig's Annalen, Bd. 173, 1874, S. 250 und Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 184. Vergl. auch Sitzungsber. der Wiener Akad., Bd. 69, 1874.

Salzen, nämlich von Dinatriumphosphat und Calciumchlorid. Bringt man diese beiden Substanzen in bestimmten Gewichtsmengen zusammen, so sieht man merkwürdigerweise freie Salzsäure auftreten, wiewohl das erstere Salz alkalisch, das letztere neutral reagiert. Diese chemische Umsetzung findet offenbar in folgender Weise statt:

$$2\,PO\begin{matrix}ONa\\ONa\\OH\end{matrix} + 3\,Cl_2\,Ca = \left(PO\begin{matrix}O\\O\\O\end{matrix}\right)_2 Ca_3 + 4\,ClNa + 2\,ClH$$

Die freie Salzsäure diffundiert aber bedeutend schneller, als die löslichen Salze, selbst 34 mal so schnell, als Kochsalz. Man braucht deshalb nur Dinatriumphosphat und Chlorcalcium in dem angegebenen Verhältnis in einen Dialysator zu bringen, um sehr bald im Außenwasser saure Reaktion und freie Salzsäure nachweisen zu können.

Mehr thatsächlichen Hintergrund besitzt eine weitere Annahme von Maly, nach welcher die Bildung der freien Mineralsäure in den Drüsenzellen auf eine Massenwirkung der Kohlensäure zurückgeführt wird.

Durch Massenwirkung vermag nämlich auch eine Säure von so geringer Acidität, wie die Kohlensäure, beim Zusammentreffen selbst mit Sulfaten oder Chloriden einen Teil der vorhandenen Basen zu binden und die stärkeren Säuren von diesen abzudrängen.

Als Maly in den unteren Teil eines hohen Cylinders eine Lösung von Kochsalz und Milchsäure brachte und vorsichtig Wasser darüber schichtete, stellte sich heraus, daß nach Abhebung der obersten Schicht mehr Chlor in derselben enthalten war, als dem Aequivalent des vorhandenen Natriums entsprochen hätte. Es war also bei dem Versuch Salzsäure von der viel schwächeren Milchsäure aus ihrer Verbindung mit Natron verdrängt worden und in die oberen Schichten diffundiert.

Diese Thatsachen gewinnen für die Erklärung unserer Frage deshalb eine besondere Bedeutung, weil in den Speicheldrüsen von Dolium galea wirklich bedeutende Kohlensäuremengen nachgewiesen sind, welche sehr wohl geeignet wären, durch Massenwirkung Schwefelsäure und Salzsäure aus deren Salzen in Freiheit zu setzen.

Nach den Untersuchungen von de Luca und Panceri [1]) entwickelt sich aus den ausgeschnittenen Drüsen von Dolium galea Kohlensäure in solcher Menge, daß man unter Berücksichtigung aller Verhältnisse einen Kohlensäuredruck von 4 Atmosphären in den Epithelzellen annehmen muß.

Man kann sich vorstellen, daß durch baldige Diffussion der gebildeten Säure und durch neuen Zutritt von Sulfaten und Chloriden in den Drüsenzellen stetig ein wenig Mineralsäure in Freiheit gesetzt wird, weil ja nach der Ausscheidung der letzteren auch immer wieder die Massenwirkung der Kohlensäure zur Geltung kommen muss.

Die Entstehung der freien Mineralsäuren an sich ist demnach einer Erklärung nicht unzugänglich. Aber es ist schwer einzusehen, warum bei der Möglichkeit einer Salzsäurediffusion nicht auch die Kohlensäure aus den Zellen diffundiert, und ferner ist es ganz unverständlich, warum die Salzsäure immer nur nach der einen Seite, ins Lumen der Drüse, das gebildete Natriumkarbonat dagegen stets nach der anderen Seite, ins Blut befördert wird [2]).

---

1) de Luca und Panceri, Compt. rend., Bd. 65, 1867, S. 577 u. 712.

2) Vergl. Bunge, Lehrbuch der physiol. Chemie, 1889, S. 149 und Archiv f. Anat. u. Physiol., 1886, S. 539 (Eine Bemerkung zur Theorie der Drüsenfunktion).

Wir sahen, daß beim Chlorhunger, wo die Magenverdauung vollkommen aufgehoben ist, die Fleischnahrung dennoch zur Ausnutzung gelangt. Die Verdauung geschieht unter diesen Umständen im Darm durch die Einwirkung des Pankreassaftes.

Noch mehr als bei diesen Beobachtungen von CAHN, tritt die Entbehrlichkeit der Magenverdauung in dem Versuch von CZERNY [1]) hervor, welcher einem Hunde den Magen fast vollkommen exstirpierte und hiernach das völlig gesunde Tier 6 Jahre lang am Leben erhielt, bis es im Leipziger physiologischen Institut behufs Untersuchung getötet wurde. Bei der Sektion zeigte sich allerdings, daß ein kleiner Teil der Kardialseite des Magens noch übrig geblieben war, welcher eine kugelige, mit Speisen erfüllte Höhle bildete.

Deshalb wurde dieser Versuch CZERNY's von LUDWIG und OGATA [2]) an anderen Hunden wiederholt, indem sie von einer Exstirpation des Magens absahen, dagegen denselben vollkommen aus der Kontinuität des Darmes ausschalteten. Sie durchschnitten das Duodenum und nähten beide Enden desselben in der Bauchwunde fest. Das Pylorusende wurde durch Tamponade vollkommen dicht abgeschlossen, während man in das Darmende die Nahrung einführte. Es zeigte sich, daß zerrührte Hühnereier und fein zerhacktes Fleisch gut ausgenutzt wurden, wenn auch das Bindegewebe vielfach im Kot zu finden war. Jedenfalls bewahrten die Hunde ihr Stickstoffgleichgewicht. Es muß daher auch nach diesen Versuchen geschlossen werden, daß der Magen weder zur Verdauung, noch als Vorratskammer unumgänglich notwendig sei.

Das Auftreten einer freien Mineralsäure scheint demnach nicht lediglich eine digestive Bedeutung zu haben, da derselbe Effekt der Eiweißlösung und Eiweißverdauung im Dünndarm ja viel einfacher durch das Trypsin erreicht wird, welches bei neutraler Reaktion und sogar bei derselben Alkalescenz, wie sie die Säftemasse besitzt, seine Wirkung entfaltet. Die freie Mineralsäure im Magen als bloßes Hilfsmittel der Verdauung ist um so weniger verständlich, als ihre Gegenwart die Verdauung im Dünndarm stört.

Hieraus wird es begreiflich, wenn man sich neuerdings der Annahme von BUNGE [3]) zuneigt, daß die Hauptaufgabe der Salzsäure darin bestehe, die Nahrung vor Fäulnis und abnormen Gärungen zu bewahren, die sonst durch die Einwanderung von Fermentorganismen im Darmkanal Platz greifen würden. Dies ist um so wahrscheinlicher, als der Salzsäuregehalt des normalen Magensaftes zu einer solchen Wirkung hinreicht [4]). Dagegen läßt sich nicht wohl annehmen, daß der Magensaft dem Organismus lediglich als Desinficiens diene. Wäre diese Anschauung zutreffend, so ist die Gegenwart des Pepsins nicht zu verstehen, welches nach den Untersuchungen von FELIX COHN [5]) die desinfizierende Eigenschaft der Salzsäure nicht unterstützt.

---

1) CZERNY, Beiträge zur operativen Chirurgie, Stuttgart 1878, S. 141.

2) M. OGATA, Archiv f. Anat. u. Physiol., 1883, S. 89.

3) Lehrbuch, S. 144.

4) Vergl. S. 79.

5) FELIX COHN, Ueber die Einwirkung des künstlichen Magensaftes auf Essigsäure- und Milchsäure-Gärung, Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 14, 1890, S. 75. Vergl. auch über dasselbe Thema: E. HIRSCHFELD, Pflüger's Archiv, Bd. 47, 1890, S. 510.

Derselbe fand aber, daß bei Körpertemperatur bereits durch Spuren von freier Salzsäure die Essigsäuregärung aufgehoben wird, während der Fermentorganismus der Milchsäuregärung gegen Salzsäure widerstandsfähiger ist. Um diese Fermentation vollständig zu verhindern, bedarf es etwas größerer Mengen von freier Salzsäure, als im Magensaft in der Regel vorkommen. Es vermag der normale Magensaft des Menschen die Milchsäuregärung nur auf ein Minimum zu beschränken, niemals völlig zu unterdrücken.

Die Befunde von Brücke [1]) und von Ewald [2]), daß beim Genuß von Kohlehydraten, namentlich in der ersten Zeit der Magenverdauung, regelmäßig die Produkte der Milchsäuregärung nachweisbar sind, werden somit verständlich. Denn anfangs kann die von der Magenschleimhaut secernierte Salzsäure das Bacterium lactis gar nicht beeinflussen, da die zuerst mit den Speisen in Berührung tretende Säuremenge zum Teil durch basische Salze der Nahrung (Dinatriumphosphat, Calciumkarbonat etc.) gebunden wird, zum Teil aber auch mit den eingeführten Eiweißstoffen lockere Verbindungen eingeht. Daß die Eiweißkörper, gleich den organischen Säuren, Basen zu binden vermögen, wurde bereits früher erwähnt [3]). Die Eiweißstoffe verhalten sich aber auch gegen verdünnte Säuren, gleich den Amidosäuren, nicht völlig indifferent, indem sie sich mit ersteren vereinigen, wenn schon ihre säurebindende Kraft eine sehr geringe ist. Auch solche an Eiweiß gebundene Salzsäure ist, wie im Kochsalz, nicht imstande, die Milchsäuregärung zu verhindern [4]).

Mit Ausnahme des Milchsäurebacillus und gewisser pathogener Mikroben [5]), scheint der normale Magensaft die Gärungsprozesse aller mit den Speisen verschluckten Fermentorganismen aufzuheben und letztere selbst in ihrer Entwickelung zu hemmen. Schon Spallanzani [6]) beschreibt im Jahre 1784 seinen Befund, daß Fleischstückchen, welche mit Magensaft übergossen waren, auch nach tagelangem Stehen nicht faulten. Ja er beobachtete bereits, daß der Magensaft auch eingetretene Fäulnis wieder aufhebt. Gab er Tieren faulendes Fleisch zu fressen, so fand sich bei der Sektion, daß dieses Fleisch nur kurze Zeit im Magen zu verweilen brauchte, um den Fäulnisgeruch zu verlieren.

Die mit den Speisen unter allen Umständen in den Magen gelangenden Bakterien, Sproß- und Schimmelpilze, oder wenigstens deren Keime, kommen also dort nicht zur Entwickelung. Sobald aber bei Störungen der Magenfunktion die Sekretion der Salzsäure Not leidet, gestalten sich die Verhältnisse anders. Jetzt

---

1) Brücke, Vorlesungen über Physiologie, 1885, S. 321.

2) C. A. Ewald, Klinik der Verdauungskrankheiten, 1890, Bd. 1, S. 83.

3) Vergl. S. 28.

4) Minkowski, Ueber die Gärung im Magen. Mitteilungen aus der medizinischen Klinik in Königsberg, 1888, S. 154.

5) Ueber die Resistenz der Tuberkelbacillen gegen Magensaft vergl. Falk, Virchow's Archiv, Bd. 93, 1883, S. 117, über die gleiche Eigenschaft der Milzbrandmikroben: E. Frank, Deutsche med. Wochenschrift, 1884, No. 24. Siehe auch Nicati und Rietsch, Rev. scientif., 1884, II, S. 658 sowie R. Koch, Deutsche med. Wochenschrift, 1884, No. 45.

6) Spallanzani, Expériences sur la digestion, 1784.

entwickeln sich die eingeführten Pilze und können unter Umständen eine kolossale Vermehrung erreichen. Bacillen und Sproßpilze wuchern in der üppigsten Weise, selbst Conidiensporen von Hyphomyceten sind unter pathologischen Verhältnissen im Magen nachgewiesen worden [1]).

Infolge der eintretenden Gärungen kann, namentlich bei Kohlehydratnahrung, die Gasentwickelung eine sehr bedeutende werden, nicht nur Wasserstoff und Kohlendioxyd, sondern auch Methan und andere Kohlenwasserstoffe können als Ructus entweichen.

Ewald [2]) beschreibt einen Fall von Pyloruscarcinom, wo die entstehenden Gase am vorgehaltenen Licht sich entzündeten und mit schwach leuchtender Flamme brannten. Auch in den Magen eingeführte Eiweißstoffe können unter diesen Umständen einer weitgehenden bakteriellen Zersetzung unterliegen.

Trotzdem findet man oft den Mageninhalt stark sauer reagierend, denn bei Abwesenheit von Salzsäure kann nunmehr das Bacterium lactis seine volle Wirksamkeit entfalten und aus den Kohlehydraten der Nahrung reichlich Milchsäure bilden, welche dann leicht weiter in Buttersäure übergeführt wird. Ferner findet auch Alkoholgärung und Bildung von Essigsäure statt. Hierzu gesellen sich durch bakterielle Zersetzung der Fette Propionsäure und andere flüssige Fettsäuren. Die saure Reaktion des Magensaftes ist also durchaus kein Beweis für die Anwesenheit von Salzsäure, also für eine normale Beschaffenheit des Magensaftes.

Bisweilen handelt es sich darum, für klinische Zwecke die An- oder Abwesenheit von Salzsäure im ausgeheberten oder ausgepreßten Magensaft festzustellen. Es ist hierbei wohl zu unterscheiden, ob man nachweisen will, daß überhaupt von der Magenschleimhaut Salzsäure secerniert wurde, welche vielleicht vollkommen an Eiweiß gebunden sein kann, wenn sich dieses in reichlicher Menge im Magen befindet, oder ob man nur die im chemischen Sinne freie Salzsäure berücksichtigen will. Für die peptische Verdauung ist offenbar nicht nur die wirklich freie, sondern auch die an Eiweiß, ebenso, wie die an Amidosäuren gebundene [3]) Salzsäure wirksam.

---

1) Vergl. W. de Bary, Beitrag zur Kenntnis der niederen Organismen im Mageninhalte, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 20, 1885, S. 243. Miller, Einige gasbildende Pilze des Verdauungstractes, Deutsche med. Wochenschrift, 1886, No. 8. Ueber die niederen Organismen der Darmentleerungen siehe Nothnagel, Med. Centralblatt, 1881, No. 19 und Zeitschr. f. klin. Medizin, 1881, S. 275.

2) C. A. Ewald, Klinik d. Verdauungskrankheiten, 1890, Bd. 1, S. 126. Vergl. auch Ewald und Rupstein, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1874, S. 217. Einen ähnlichen Fall beobachtete Naught, Brit. med. Journ., 1890, No. 1522.

3) Salkowski und Kumaruga, Virchow's Archiv, Bd. 122, 1890, S. 236. A. Kossler (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1892, S. 93) hat die physiologische Wirksamkeit der an Eiweiß gebundenen Salzsäure noch besonders beweisen wollen. Doch scheint mir die Voraussetzung seines Versuchs nicht zutreffend, nach welcher in einer sauren Acidalbuminlösung alle freie Säure abgesättigt ist, sobald beim allmählichen Zusatz von verdünnter Lauge sich das Syntonin als schwache Trübung gerade abzuscheiden beginnt.

Für den Nachweis der freien Salzsäure dienen gewisse organische Farbstoffe oder Chromogene, welche mit freien organischen Säuren, auch wenn dieselben in größerer Menge vorhanden sind, eine andere Färbung erzeugen, als mit wenig freier Salzsäure.

Am meisten in Gebrauch scheint von zahlreichen Prüfungsmitteln dieser Art (Methylanilinviolett, Tropäolin, Kongorot etc.) das sogenannte GÜNZBURG'sche Reagens [1] (2 g Phloroglucin, 1 g Vanillin in 30 g absoluten Alkohols), eine gelbliche Flüssigkeit, von welcher einige Tropfen, mit sehr wenig filtriertem Magensaft in einem Porzellanschälchen über der freien Flamme zur Trockne gedampft, bei Gegenwart von freier Salzsäure einen karmoisinroten Rückstand hinterlassen, während bei alleiniger Gegenwart von organischen Säuren nur ein unansehnlicher gelber Fleck zu bemerken ist. Diese Reaktion wurde bereits erwähnt [2]. Sie ist identisch mit der Einwirkung phloroglucinhaltiger Salzsäure auf Lignin oder Holzstoff, welcher infolge seines konstanten Gehaltes an Spuren von Vanillin durch jene Lösung rot gefärbt wird. Man beobachtet bei Anwendung des GÜNZBURG'schen Reagens noch hochrote Spiegel, wenn die Flüssigkeit nur $^1/_{20}$ pro Mille freier Salzsäure enthält. Ist alle vorhandene Salzsäure an Eiweißstoffe oder Pepton gebunden, so versagt die Probe [3]. Ebenso wie Eiweiß wirkt das Leucin [4] verhindernd.

Für den Nachweis der physiologisch wirksamen Salzsäure wurde eine Methode von MÖRNER und SJÖQUIST [5] angegeben. Sie ist im Gegensatz zu erwähnten Farbenreaktionen nicht nur völlig unabhängig von gleichzeitig vorhandenen Eiweißstoffen und deren Verdauungsprodukten mit Einschluß der Amidosäuren der Fettreihe [6], sondern gewährt auch den Vorteil, eine quantitative Bestimmung des fraglichen Salzsäurequantums in genügender Weise zu gestatten.

Man versetzt zu diesem Behufe genau 10 ccm des filtrierten [7] Magensaftes in einer geräumigen Platinschale mit etwas neutraler Lakmustinktur und hierauf mit fein zerriebenem Bariumkarbonat, bis die Flüssigkeit neutral geworden ist [8]. Dabei bilden sich durch die Absättigung

---

1) Centralbl. f. klin. Medizin, Bd. 8, No. 40.

2) Vergl. S. 63.

3) VON JAKSCH, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 17, 1890, S. 394.

4) SALKOWSKI und KUMARUGA, a. a. O. S. 250.

5) JOHN SJÖQUIST, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 1.

6) E. SALKOWSKI und M. KUMARUGA, Ueber den Begriff der freien und gebundenen Salzsäure im Magensaft, Virchow's Archiv, Bd. 122, 1890, S. 250. Vergl. auch E. SALKOWSKI, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1891, S. 945 sowie Virchow's Archiv, Bd. 127, 1892, S. 501.

7) Beim Filtrieren des Mageninhaltes kann allerdings ein gewisser Anteil der secernierten Salzsäure mit ungelösten Eiweißstoffen auf dem Filter zurückbleiben. Es ist deshalb vorgeschlagen worden, direkt vom unfiltrirten Mageninhalt 10 ccm abzumessen (VON PFUNGEN, Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 18, 1891, S. 224). Doch fragt es sich, ob nicht mit diesem Verfahren, bei welchem man ja keineswegs 10 ccm der Flüssigkeit zur Bestimmung verwendet, eine noch größere Fehlerquelle eingeführt wird.

8) Vergl. R. VON JAKSCH, Sitzungsber. der Wiener Akad., Bd. 98, 1889, S. 211.

der freien und der den Eiweißstoffen angelagerten Salzsäure Bariumchlorid, sowie ferner die Bariumsalze organischer Säuren, falls letztere vorhanden sind. Nach dem Abdampfen auf dem Wasserbade wird der Rückstand verkohlt und gelinde geglüht, wobei die Bariumsalze der organischen Säuren verbrennen und hierdurch in unlösliches Bariumkarbonat übergeführt werden, während das Bariumchlorid unverändert bleibt. Wäscht man nunmehr die angefeuchtete und fein zerriebene Kohle auf einem Filter mit wenig heißem Wasser gehörig aus, so geht das Bariumchlorid vollkommen in Lösung und der Barytgehalt des abgelaufenen Filtrates ist ein Maßstab für die von der Magenschleimhaut produzierte Salzsäure.

Der Baryt kann durch verdünnte Schwefelsäure gefällt und als Bariumsulfat gewogen werden. Da sich das gefundene Bariumsulfat zur gesuchten Salzsäure verhält wie 232,62 : 72,74, so ergiebt sich die Menge der in 10 ccm Magensaft enthaltenen Salzsäure, wenn man das Gewicht des gefundenen Bariumsulfats durch 3,19796 dividiert.

Oder man titriert bequemer den Baryt. Zu diesem Zweck versetzt man das Filtrat mit dem gleichen Volumen absoluten Alkohols und mit 3–4 ccm essigsaurer Natriumacetatlösung (10 Proz. Essigsäure und 10 Proz. Natriumacetat enthaltend). Hierauf wird aus einer Bürette so lange Kaliumbichromatlösung von genau bekanntem Gehalt (8,5 g reinstes Kaliumbichromat im Liter) hinzugefügt, bis aller Baryt ausgefallen ist. Ist dieser Punkt erreicht, so wird in die Flüssigkeit getauchtes Tetrapapier (Abkürzung für Tetramethyl-paraphenylendiamin), welches als Indikator dient, von dem überschüssigen Bichromat in essigsaurer Lösung stark blau gefärbt. Eine schwache Bläuung, welche schon viel früher auftritt, darf nicht berücksichtigt werden. Der Zusatz von Alkohol erfolgt, um die Ausfällung des chromsauren Baryts zu begünstigen, während die Anwesenheit des Natriumacetats das Auftreten freier Salzsäure verhindert. 1 ccm der verbrauchten Kaliumbichromatlösung entspricht 0,00405 g Salzsäure. Der Titer des Kaliumchromats ist jedoch unbedingt erst mit Hilfe von $^1/_{10}$ Normal-Bariumchloridlösung zu kontrollieren, beziehungsweise zu stellen, weil das im Handel vorkommende Chromat häufig nicht rein ist.

Da die Verwendung des Tetrapapiers als Indikator nur bei einiger Uebung zu guten Resultaten führt, hat in neuester Zeit FAWITZKY [1]) diesen Teil der SJÖQUIST'schen Methode wesentlich modifiziert.

Der nach der Veraschung in Lösung gegangene Baryt wird hiernach in der Siedehitze mit etwas Ammoniak und Ammoniumkarbonat gefällt. Man löst sodann den auf einem Filter mit siedendem Wasser gehörig ausgewaschenen Niederschlag in heißer, stark verdünnter Salzsäure und dampft die Flüssigkeit auf dem Wasserbade zur völligen Trockne, wobei alle freie Salzsäure entweicht. Die als Chlorbarium im Rückstande befindliche Salzsäure wird endlich in Wasser gelöst und nach dem Zusatz einer genügenden Menge neutralen Kaliumchromats durch Titration mittels Silbernitrat bestimmt.

Verwendet man eine Silbernitratlösung, von welcher jeder ccm 10 Milligramm Kochsalz zersetzt, so ergiebt sich die in 10 ccm des Magensaftes vorhandene Salzsäure durch Multiplikation der verbrauchten ccm Silberlösung mit 0,006232.

Für vergleichende Zwecke soll öfter festgestellt werden, wie viel

---

1) A. FAWITZKY, Virchow's Archiv, Bd. 123, 1891, S. 292.

Natronlauge von bekanntem Gehalt erforderlich ist, um einem Magensaft neutrale Reaktion zu verleihen.

Diese Bestimmung der Gesamtacidität wird in der Regel so ausgeführt, daß 10 ccm filtrierter Magensaft unter Zusatz von wenig Wasser in ein Becherglas gegeben und mit neutraler Lakmustinktur deutlich rot gefärbt werden. Man läßt nunmehr aus einer Bürette $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge hinzufließen, bis die zwiebelrote Farbe der Flüssigkeit gerade in eine violette umschlägt.

Es ist gebräuchlich, die gefundene Acidität auf 100 ccm Magensaft zu berechnen. Sind zum Beispiel zur Neutralisation von 10 ccm Magensaft 5 ccm $^1/_{10}$ Natronlauge verbraucht worden, so würden für 100 ccm des Magensaftes 50 ccm Lauge notwendig sein, was man als 50 Proz. Acidität zu bezeichnen pflegt [1]).

Aus der Bestimmung der Gesammtacidität ist natürlich über die relativen Mengenverhältnisse der im Magensaft vorhandenen Säuren kein Aufschluß zu erhalten, da die saure Reaktion, außer durch Salzsäure, auch durch Milchsäure und unter pathologischen Verhältnissen auch durch Essigsäure oder Buttersäure veranlaßt sein kann. Ja selbst sauer reagierende Phosphate können an der Acidität des Mageninhaltes beteiligt sein. Dies ist regelmäßig der Fall, wenn zur Anregung der Sekretion vor der Entnahme des Mageninhaltes eine sogenannte „Probemahlzeit", namentlich in der Form von gehacktem Rindfleisch, welches Monokaliumphosphat enthält, verabreicht worden war.

Um vorhandene saure Phosphate von der Bestimmung der Gesamtacidität auszuschließen, kann man nach einem Vorschlage von Leo [2]) in folgender Weise verfahren: Es werden zunächst genau 10 ccm filtrierten Magensaftes mit etwa 5 ccm konzentrierter Chlorcalciumlösung versetzt und die Flüssigkeit wie oben mit $^1/_{10}$ Lauge, unter Anwendung von Lakmustinktur titriert.

Hierauf schüttelt man ungefähr 15 ccm desselben Magensaftes mit etwa 1 g sehr fein gepulverten kohlensauren Kalks in einer Flasche, worauf die Flüssigkeit sogleich mit Hilfe eines trockenen Filters vom überschüssigen Calciumkarbonat zu trennen ist. Weiter muß unter Anwendung eines Aspirators ein Luftstrom durch das Filtrat getrieben werden, wodurch dasselbe von der Kohlensäure befreit wird. Genau 10 ccm der so vorbereiteten Flüssigkeit werden wie vorher, nach Zusatz von etwa 5 ccm Chlorcalciumlösung und Lakmustinktur, bis zur neutralen Reaktion mit $^1/_{10}$ Natronlauge titriert.

Die Differenz zwischen dem Resultat der ersten und zweiten Titrierung ergiebt diejenige Acidität, welche lediglich den im Magensaft vorhandenen Säuren zukommt.

Die Methode von Leo basiert auf der Thatsache, daß Lösungen von Säuren nach dem Schütteln mit fein gepulvertem Calciumkarbonat schon in der Kälte vollkommen neutralisiert werden, während dagegen Flüssigkeiten, welche Monophosphate enthalten, nach der gleichen Behandlung ihre saure Reaktion gegen Lakmus nicht verlieren. Man kann sich demnach schon durch eine qualitative Probe überzeugen, ob überhaupt die Gegenwart saurer Phosphate in Betracht kommt.

---

1) Vergl. Ewald, Klinik der Verdauungskrankheiten, II, 1888, S. 18.

2) Leo, Centralblatt für die mediz. Wissenschaften, Bd. 27, 1889, S. 481, No. 26 sowie Diagnostik der Krankheiten der Verdauungsorgane, Berlin 1890.

Sind in einer Flüssigkeit, wie unter Umständen im Magensaft, sowohl Säuren, als auch Monophosphate zugegen, so erhält man beim Schütteln derselben mit kohlensaurem Kalk einen Aciditätsverlust, welcher den vorhandenen Säuren entspricht[1]). Entstehen ferner während dieser Reaktion lösliche Kalksalze, so setzten sich mit diesen die Monophosphate des Kaliums und Natriums in Monocalciumphosphat um. Die Anwesenheit des letzteren Salzes erfordert aber, wie aus den Reaktionsgleichungen hervorgeht, zur vollkommenen Neutralisation der Flüssigkeit gegen Lakmus doppelt so viel Lauge, als die entsprechende Menge von Kalium- oder Natriumphosphat:

$$2\,PO\begin{matrix}ONa\\OH\\OH\end{matrix} + 2\,NaOH = 2\,PO\begin{matrix}ONa\\ONa\\OH\end{matrix} + H_2O \text{ und}$$

$$2\,PO\begin{matrix}ONa\\OH\\OH\end{matrix} + 4\,NaOH + 3\,Cl_2Ca = \left(PO\begin{matrix}O\\O\\O\end{matrix}\right)_2 Ca_3 + 6\,ClNa + 4\,H_2O$$

Deshalb müßte man eigentlich die bei der zweiten Titrierung für die vorhandenen Phosphate verbrauchten Kubikcent. Lauge durch 2 dividieren. Diese Division durch 2 fällt fort, wenn man die erste und zweite Titrierung unter denselben Bedingungen ausführt, also auch bei der Bestimmung der Gesamtacidität, wie oben angegeben ist, überschüssiges Chlorcalcium zur Flüssigkeit fügt.

Sind in einem Magensaft keine organischen Säuren zugegen, so läßt sich aus der Menge der zur Neutralisation verbrauchten Natronlauge der Gehalt des Magensaftes an Salzsäure berechnen, da 1 ccm $^1/_{10}$ Natronlauge genau 0,00365 g Chlorwasserstoff entspricht.

Haben dagegen die qualitativen Proben auch die Anwesenheit von Milchsäuren oder flüchtigen Fettsäuren ergeben, so muß man zunächst die Acidität der organischen Säuren ermitteln und den hierfür gefundenen Wert von der Gesamtacidität abziehen, um die Salzsäuremenge berechnen zu können. Zu diesem Behufe werden die organischen Säuren aus dem Magensaft durch wiederholtes Schütteln desselben mit viel Aether im Scheidetrichter extrahiert, nach dem Abdunstenlassen des Aethers in Wasser aufgenommen und ihre Acidität mit $^1/_{10}$ Lauge festgestellt.

Bei diesen Bestimmungen der Salzsäure des filtrierten Magensaftes durch Titration unter Verwendung von Lakmus wird im allgemeinen ebenso, wie bei der Methode von Sjöquist, die gesamte in der Lösung befindliche, physiologisch wirksame Salzsäure erhalten. Dies ist ersichtlich nur dann zutreffend, wenn sich die Eiweiß-Salzsäureverbindungen gegen den Lakmusfarbstoff genau so, wie freie Säuren, verhalten. Letztere Annahme scheint mir für die im Magen vorkom-

---

1) Gegen die theoretischen Voraussetzungen der Leo'schen Methode sind Einwände erhoben worden von Albert Hoffmann und A. Wagner (Centralbl. f. klin. Med., Bd. 11, 1890, S. 713). Dennoch scheint das Verfahren für klinische Zwecke brauchbar, falls man seine Anwendung auf sehr verdünnte Phosphatlösungen beschränkt, wie sie für den Mageninhalt allein in Betracht kommen. Vergl. Leo und Friedheim, Pflüger's Arch., Bd. 48, 1891, S. 614, ferner Kossler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1892, S. 103.

menden Verdauungsprodukte der Eiweißkörper berechtigt. Denn bereitet man sich Lösungen der verschiedenen Albumosen und Peptone in titrierter Schwefelsäure, so verbraucht man genau so viel titrierter Lauge bis zur neutralen Reaktion der Flüssigkeiten gegen Lakmus, als wenn diese Stoffe nicht vorhanden wären. Ob dagegen bei der Anwesenheit von nativen Eiweißstoffen oder Acidalbuminen nicht doch der Neutralitätspunkt, gegenüber den freien Säuren, verschoben ist, dürfte zweifelhaft sein, da die Farbenwandlung des Lakmus bei der Gegenwart derartiger Proteïnstoffe keineswegs eine distinkte ist.

Als Indikator wird bei diesen Titrierungen des Mageninhaltes statt der Lakmustinktur auch das Phenolphtaleïn gebraucht. Doch sind, je nach der Verwendung des einen oder des anderen Farbstoffs, die erhaltenen Resultate bei der Gegenwart von Eiweißstoffen nicht völlig übereinstimmend.

Es scheinen sich nämlich auch die reinen Eiweißstoffe und Albumosen bei ihrer Einwirkung auf Phenolphtaleïn wie schwache Säuren zu verhalten. Bringt man von letzterem Farbstoff einen Tropfen in eine Eiweiß- oder Albumosenlösung, welche gegen Lakmus neutral reagiert, so bedarf es eines größeren oder geringeren Zusatzes von $^{1}/_{10}$ Natronlauge, bis eine bleibende Rotfärbung des Phenolphtaleïns zu bemerken ist.

Schließlich prüft man den Mageninhalt auch bisweilen auf freie Milchsäure. Diese erzeugt nach der Beobachtung von Uffelmann[1]) beim Zusammentreffen mit einer sehr verdünnten amethystblauen Mischung von wenig Eisenchlorid und Karbolwasser eine zeisiggelbe Färbung, welche andere Säuren, namentlich Salzsäure, nicht geben. Da aber die Zucker sich in dieser Beziehung ähnlich wie freie Milchsäure verhalten, ist es notwendig, letztere zunächst mit viel Aether aus dem Magensaft auszuschütteln, die ätherische Lösung im Scheidetrichter abzuheben, zu verdunsten und mit dem Rückstand, welcher die isolierte Milchsäure enthält, nach seiner Lösung in Wasser die Reaktion anzustellen.

Zur quantitativen Bestimmung der Milchsäure werden 10 ccm Magensaft (nach Entfernung der Fettsäuren) mit je 100 ccm Aether im Scheidetrichter 6mal extrahiert, die ätherische Lösung verdunstet, der Rückstand in Wasser gelöst und mit $^{1}/_{10}$ Natronlauge titriert. Jeder Kubikcentimeter der verbrauchten Lauge entspricht 0,090 g Milchsäure[2]).

Hat man Ursache, im Aetherextrakt auch Butter- und Essigsäure zu vermuten, so ist zunächst zu bestimmen, wie viel $^{1}/_{10}$ Natronlauge deren gemeinschaftliche Lösung zu neutralisieren vermag. Zu diesem Behuf werden nochmals genau 10 ccm Magensaft abgemessen, mit Natronlauge neutralisiert und durch absoluten Alkohol gefällt. Das fettsaure, beziehungsweise essigsaure Natron gehen in den absoluten Alkohol über und lassen sich daher aus dem entstandenen Niederschlag vollkommen extrahieren. Die alkoholische Lösung wird mit Soda schwach alkalisch gemacht und zur Trockne gedampft. Aus dem Rückstand, welcher in Wasser aufzunehmen und mit verdünnter Schwefelsäure anzusäuern ist, lassen sich dann die Essigsäure und die Fettsäuren mit den Wasser-

1) J. Uffelmann, Ueber die Methoden des Nachweises freier Säuren im Mageninhalt, Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 8, 1884, S. 392.

2) Vergl. Leo, Diagnostik, S. 114.

dämpfen abdestillieren, worauf die Acidität der flüchtigen Fettsäuren in der Vorlage bestimmt werden kann [1]).

Qualitativ wird schon während der Destillation die Buttersäure am Geruch erkannt, während sich die Anwesenheit der Essigsäure in dem neutralisierten Destillat erkennen läßt, wenn man sehr wenig verdünntes Eisenchlorid hinzufügt und durch Aufkochen die Bildung von basisch essigsaurem Eisen veranlaßt.

Von allen Versuchen, die Enzyme zu isolieren, sind diejenigen, welche sich auf die Reindarstellung des Pepsins beziehen, die ältesten und zahlreichsten. Sie sind mehr oder weniger Modifikationen der bereits erwähnten Brücke'schen Methode [2]). Nur Kühne [3]) gelang es, auf einem anderen Wege ein sehr reines und enorm wirksames Präparat zu erhalten. Schweinsmägen werden zu diesem Zweck mit viel verdünnter Salzsäure im Brütofen längere Zeit der Selbstverdauung überlassen. Nachdem man sich überzeugt hat, daß nur noch wenig Albumosen in der Flüssigkeit vorhanden sind und ihre Peptonisation infolge der Ansammlung von Verdauungsprodukten nicht mehr recht fortschreitet, wird die Verdauungslösung mittels Ammoniumsulfat gesättigt. Mit den Albumosen wird auch das Pepsin vollkommen ausgesalzen. Der Niederschlag wird ausgepreßt und von neuem der Selbstverdauung in verdünnter Salzsäure überlassen. Dieser Magensaft enthält schon bedeutend weniger Verdauungsprodukte, als der erste, und kann demnach auch eingreifender als vorher die noch vorhandenen Albumosen peptonisieren. Nach mehrmaliger Wiederholung dieser Operationen sind schließlich sämtliche Albumosen in Peptone übergeführt, und es gelangt nunmehr durch Eintragung von Ammoniumsulfat lediglich das Pepsin zur Ausscheidung, welches durch Dialyse vom Salz befreit und durch Alkohol, welcher möglichst schnell zu entfernen ist, gefällt wird.

Die reinsten Präparate, welche bisher erhalten wurden, sind in den geringsten Spuren ungemein wirksam. Petit [4]) giebt an, daß ein von ihm dargestelltes Pepsinpulver in 7 Stunden das 500000fache Gewicht an Fibrin löste.

Das als rein geltende Pepsin zeigt auch in größeren Mengen nicht mehr sämtliche Farbenreaktionen der Eiweißstoffe, woraus hervorgeht, daß dieses Enzym nur zu den Proteïnstoffen im allgemeinen, nicht aber zu den eigentlichen Eiweißkörpern gerechnet werden kann. Ein sehr reines Präparat scheint Sundberg [5]) im Laboratorium von Hammarsten nach der Brücke'schen Methode dargestellt zu haben. Es wurde weder durch Gerbsäure, noch durch Sublimat, noch auch durch Bleisalze getrübt. Dagegen wird das Pepsin aus seinen Lösungen durch Alkohol gefällt und auffallenderweise hierdurch, im Gegensatz zu fast allen anderen Enzymen, langsam zerstört.

Das Pepsin wirkt am kräftigsten und schnellsten, wenn die vor-

---

1) Vergl. Hammarsten, Lehrbuch der physiol. Chem., S. 164.

2) Vergl. S. 82.

3) W. Kühne und Chittenden, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 4, 1886, S. 428.

4) Petit, Étude sur les ferments digestifs, Journ. de thérap., 1880.

5) Sundberg, Ein Beitrag zur Kenntnis des Pepsins, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 319.

handene Salzsäure eine Konzentration von 2—4 pro Mille besitzt. Geringere und stärkere Konzentrationen derselben sind der Pepsinwirkung weniger günstig. Die Salzsäure kann in einem künstlichen Magensaft auch durch gewisse andere Säuren ersetzt werden, nämlich durch Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Essigsäure, Milchsäure und durch Salicylsäure, doch muß man eine stärkere Konzentration wählen, um mit diesen Säuren annähernd dieselbe Wirkung zu erzielen, als mit Salzsäure. Will man z. B. mit Milchsäure verdauen, so erzielt man die beste Wirkung mit einer Lösung, die 12—18 g pro Mille davon enthält, also 6mal so viel, als Salzsäure nötig ist.

Auf die Schnelligkeit der peptischen Verdauung eines Eiweißstoffes sind demnach von Einfluß: die Art der Säure, die Konzentration derselben, sowie die Menge des vorhandenen Pepsins, wenigstens bis zu einem gewissen Grade.

Die Gegenwart von Salzen ist der Pepsinverdauung sehr hinderlich, so daß sie im Harn, auch wenn er auf 0,3 Proz. Salzsäure gebracht wird, durchaus nicht eintritt.

Das Pepsin ist auffallenderweise sehr wenig widerstandsfähig gegen Alkalien. Selbst die verdünntesten Lösungen der Alkalikarbonate zerstören es schnell.

LANGLEY [1]) hat gezeigt, daß ein künstlicher Magensaft, mit Salzsäure aus der Magenschleimhaut bereitet, erstaunlich schnell unwirksam wird, wenn man ihn genau neutralisiert und dann bei Körpertemperatur auf 0,5 Proz. Soda bringt. In diesem Falle ist alles Pepsin schon nach 15 Sekunden vollkommen zerstört, denn macht man den alkalisierten Magensaft nach dieser kurzen Zeit wieder sauer, so zeigt er sich völlig unwirksam.

Als LANGLEY aber Wasserextrakte der Magenschleimhaut von unmittelbar vorher geschlachteten Tieren, welche gehungert hatten, untersuchte, ergab sich der auffallende Befund, daß derartige Extrakte, selbst bei längerer Behandlung im Brütofen mit 1 Proz. Soda, ihre digestive Wirkung nicht verloren, denn sie lieferten nach dem Ansäuern mit verdünnter Salzsäure gut verdauende Lösungen.

Hieraus folgt, daß in den Magendrüsen während des Hungerns eine andere Substanz als das Pepsin enthalten sein muß, welche gegen Soda beständig ist und durch gewisse Einflüsse in Pepsin übergeht. Diese ist nichts anderes als Pepsinogen oder Propepsin, das Zymogen des Pepsins, welches dem bereits besprochenen Ptyalinzymogen entspricht.

Aus der Magenschleimhaut eines verdauenden Tieres erhält man beim Extrahieren mit Wasser meistens kein Pepsinogen, sondern fertiges Pepsin. Indessen ist dies nicht durchweg der Fall, auch unter diesen Umständen wird bisweilen das digestiv unwirksame Pepsinogen gewonnen, und so muß es fraglich erscheinen, ob das Pepsin in den Drüsen selbst, oder erst nach der Sekretion aus dem Pepsinogen gebildet wird. Die Gesamtheit aller bekannten Thatsachen spricht für die Annahme, daß ganz allgemein die Umsetzung der Zymogene in ihre Enzyme erst nach der Sekretion durch außerhalb der Drüse liegende Einflüsse erfolgt. Auch für die insectivoren Pflanzen scheint dasselbe zu gelten, denn in

1) J. N. LANGLEY und EDKINS, Journ. of Physiol., Bd. 7, 1886, S. 371 und Proceed. Physiol. Soc., Bd. 15, 1886. Vergl. auch LANGLEY, Journ. of Physiol., Bd. 3, 1882, S. 246.

den secernierenden Blättern der Drosera ist nach HOPPE-SEYLER[1]) das im Sekret vorhandene Enzym nicht nachweisbar.

Es hat sich weiter ergeben, daß die pepsinogene Substanz noch mehr, als gegen verdünnte Soda, bei neutraler Reaktion ihrer Lösung beständig ist, jedoch beim Stehen an der Luft allmählich in Pepsin übergeht. In einer Glycerinlösung dagegen hält sich das Pepsinzymogen jahrelang unverändert. Völlig reiner Sauerstoff setzt es nicht in Pepsin um, wohl aber scheint dies Kohlensäure zu bewirken, wenn dieselbe längere Zeit einwirkt. Verdünnte Mineralsäuren bilden schnell Pepsin aus Pepsinogen, namentlich bei Körpertemperatur.

Diese Versuche von LANGLEY werden gestützt durch ältere Versuche von EBSTEIN und GRÜTZNER[2]), welche fanden, daß wäßrige Extrakte der Drüsenzellen beim schwachen Ansäuern häufig erst allmählich eine deutliche digestive Wirkung erlangten.

Ferner hat PODWYSSOZKI[3]) gezeigt, daß man sehr verschieden wirksame Extrakte erhält, wenn man gleiche Gewichtsmengen ein und derselben Magenschleimhaut unter sonst gleichen Bedingungen zum Teil mit Glycerin auszieht und dann nachträglich unmittelbar vor dem Verdauungsversuch ansäuert, zum Teil dagegen direkt mittels Salzsäure extrahiert. Letzteres Extrakt hat regelmäßig eine stärkere verdauende Wirkung als ersteres. Läßt man aber das Glycerinextrakt vor dem Beginn des Verdauungsversuches etwa eine halbe Stunde mit der verdünnten Salzsäure stehen, so steigt seine verdauende Kraft ganz außerordentlich. Das Glycerin hat also der Schleimhaut nicht nur Pepsin, sondern auch Pepsinogen entzogen, welches durch die Einwirkung der Salzsäure allmählich in Pepsin übergeführt wird.

In der völlig frischen Magenschleimhaut ist unter allen Umständen immer nur sehr wenig fertiges Pepsin nachweisbar. Läßt man aber die feucht gehaltene Schleimhaut liegen, so vermehrt sich ihr Pepsingehalt schnell und hat nach etwa 24 Stunden das Maximum erreicht.

Endlich ist zu erwähnen, daß die pepsinogene Substanz noch bedeutend weniger, als das Pepsin, gegen Alkohol resistent erscheint. Denn giebt man ganz frische Magenschleimhaut einige Zeit in absoluten Alkohol, so gelingt es später kaum, mittels verdünnter Salzsäure Pepsin daraus zu extrahieren.

Das zweite Enzym des Magensaftes, das Kaseïngerinnung bewirkende Lab oder Chymosin, ist im normalen Magensaft des Menschen stets nachweisbar[4]). Bereitet man sich dagegen neutrale Extrakte aus Tiermagen, so findet sich das Lab bisweilen nicht als solches, sondern nur in der Form seines unwirksamen Zymogens, und erst beim Ansäuern entsteht aus diesem Lab, welches dann nicht nur in der sauren Flüssigkeit, sondern auch nach der Wiederherstellung der neutralen Reaktion zu wirken vermag. Es scheint demnach das

---

1) HOPPE-SEYLER, Pflüger's Archiv, Bd. 14, 1876 und Physiol. Chem., 1878, Bd. 2, S. 176.

2) EBSTEIN und GRÜTZNER, Ueber Pepsinbildung im Magen, Pflüger's Archiv, Bd. 8, S. 122.

3) W. PODWYSSOZKI jun., Zur Methodik der Darstellung von Pepsinextrakten, Pflüger's Archiv, Bd. 39, 1886, S. 62.

4) BOAS, Ueber das Labferment im gesunden und kranken Magen, Med. Centralbl., 1887, S. 417.

Lab, gleich dem Ptyalin und Pepsin, nur in der Form seines Zymogens in den Drüsenzellen enthalten zu sein.

Das Labzymogen ist nicht bei allen Tieren gleich leicht zersetzlich und anscheinend also ein verschiedenes. Denn die neutralen wäßrigen Extrakte aus Kälber- und Schafsmagen wirken wohl immer direkt auf Kaseïn, während die wäßrigen Extrakte aus Vogel- und Fischmagen unwirksam sind und bleiben, wenn man nicht durch Ansäuern das Labzymogen zersetzt [1]).

Nach den Untersuchungen von BOAS [2]) herrscht zwischen dem Labzymogen und dem Lab ein ähnliches differentes Verhalten gegen verdünnte Alkalien, wie zwischen dem Pepsinogen und dem Pepsin.

Die wäßrigen, sauren oder Glycerinextrakte aus der Magenschleimhaut enthalten die beiden Enzyme, oder doch deren Zymogene, in gemeinsamer Lösung.

Die Isolierung des Pepsins vom Lab macht keine Schwierigkeiten, da nach den Beobachtungen von HAMMARSTEN [3]) in einem künstlichen Magensaft, welcher beide Enzyme enthält, das Lab nach zweitägigem Stehen im Brütofen vollkommen zerstört ist. Es wird offenbar vom Pepsin verdaut. Die reineren Pepsinpräparate sind deshalb vollkommen frei von Lab.

Bedeutend schwieriger ist die Aufgabe, ein pepsinfreies Lab darzustellen. Dennoch gelingt dies nach einer ebenfalls von HAMMARSTEN gegebenen Vorschrift [4]):

Das Lab wird aus seinen Lösungen, wie alle Enzyme, beim Entstehen von Niederschlägen, mit niedergerissen. Aber es haftet nicht an ungelösten, fein verteilten Substanzen, welche in seine Lösung gebracht werden, wie dies beim Pepsin der Fall ist.

Schüttelt man daher eine mittels Salzsäure bereitete und dann genau neutralisierte Infusion vom Kalbsmagen gehörig mit gepulvertem Magnesiumkarbonat, so fällt mit diesem nur das Pepsin nieder und bleibt beim Abfiltrieren des Karbonats mit auf dem Filter, während das Lab ins Filtrat übergeht. Wird diese Operation mehrere Male wiederholt, so erhält man eine pepsinfreie Lösung des Labs. Will man dasselbe völlig isolieren, so säuert man mit Essigsäure an und giebt eine wäßrige Lösung von Stearinseife hinzu. Das Lab haftet an den ausfallenden Fettsäuren und wird von diesen nach dem Trocknen mittels Aetherwaschungen befreit.

Wir hätten endlich noch die rätselhafte Fähigkeit der lebenden Magenschleimhaut zu besprechen, welche darin besteht, daß sie der Einwirkung ihres eigenen Sekrets zu widerstehen vermag.

Erwärmt man ein frisch geschlachtetes Tier eine Zeit lang auf Körpertemperatur, so findet man bei der Sektion sehr häufig den Magen in eine weiche, leicht zerreißliche, zunderartige Masse umgewandelt,

---

1) Vergl. HAMMARSTEN, Lehrbuch der physiol. Chem., 1891, S. 153.

2) BOAS, Untersuchungen über das Labferment und Labzymogen etc., Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 14, 1888, S. 249.

3) HAMMARSTEN, Lehrbuch d. physiolog. Chemie, 1891, S. 154. Vergl. auch Jahresber. f. Tierchemie, 1872, S. 118.

4) a. a. O. S. 154.

so daß der Mageninhalt beim Anfassen durchbricht. Diese sogenannte Selbstverdauung des Magens kann sich sogar weiter auf die benachbarten Teile, auf das Zwerchfell, die Leber, Milz und deren Adnexe erstrecken. Auch bei Sektionen von menschlichen Leichen, namentlich von Personen, die eines plötzlichen Todes gestorben sind, findet man bisweilen ähnliche Verhältnisse.

Die Ursache, warum diese Erscheinung nicht häufiger in Kadavern beobachtet wird, liegt an dem Mangel der Salzsäure im Magen, welche bald nach dem Tode durch Diffusion abnimmt. Hierzu kommt die Eigenschaft des Pepsins, bei Gegenwart von sehr geringen Säuremengen erst bei Körpertemperatur einzuwirken. Dagegen findet sich in Leichen von kleinen Kindern, deren Magen mit Milch gefüllt war, infolge stattgefundener Milchsäuregärung die kadaveröse Magenerweichung nicht selten.

Es ist nun seit alter Zeit die Frage aufgeworfen worden, warum sich nicht der lebende Magen selbst verdaue, da ja anscheinend alle Bedingungen zu einer Verdauung desselben vorhanden sind.

Einstmals war man geneigt, diesen Widerstand der Magenwand auf die Wirkung der Lebenskraft zu beziehen. Man vermutete, daß dieselbe die Verdauung aller lebenden Teile überhaupt verhindere.

Daß diese Anschauung, so allgemein gefaßt, nicht richtig sei, glaubte Cl. Bernard [1]) bewiesen zu haben. Er steckte das Bein eines fixierten lebenden Frosches in die Magenfistelöffnung eines aufgebundenen Hundes und fand das Froschbein nach kurzer Zeit angedaut.

Aber es fragt sich, wie der Versuch im Dünndarm ausgefallen wäre. Nach meinen Befunden werden lebende Frösche auch durch den wirksamsten Pankreassaft, welcher schwach alkalisch reagiert, im Verlaufe von 4 Stunden bei 26° C nicht im geringsten geschädigt [2]). Es dürfte daher die Verdauung des Froschbeins im Magensaft lediglich durch die protoplasmazerstörende Wirkung der Salzsäure eingeleitet werden, welcher dann successive die Verdauung der abgestorbenen Zellen folgt. Daß nach vergleichenden Untersuchungen von Frenzel, welche ich bestätigen kann, verdünnte Salzsäure von 0,4 Proz. in dieser Beziehung viel weniger wirksam ist und nur die Oberhaut der Frösche lädiert, während Magensaft von einem halb so starken Salzsäuregehalt die Tiere bei 26° C mit Leichtigkeit verdaut, läßt sich aus dem Umstande erklären, daß die abgestorbenen Zellen durch verdünnte Salzsäure allein nicht aufgelöst werden und daher imstande sind, das tiefer gelegene Gewebe gegen das weitere Eindringen der Säure zu schützen.

Vor wenigen Decennien, wo man einer Erklärung aller Lebenserscheinungen sich viel näher glaubte, als heutzutage, wurde die Frage dahin entschieden, daß der Magen sich nicht selbst verdaue, weil der

1) Cl. Bernard, Leçons de physiologie expérim., Paris 1856, Bd. 2, S. 406. Dieser Versuch ist in neuerer Zeit durch Joh. Frenzel wiederholt worden, s. Biolog. Centralbl., Bd. 6, 1887, No. 22.

2) Uebrigens kann man nach Untersuchungen, welche Dr. Max Matthes im physiologischen Institut zu Jena ausgeführt hat, Kaninchen, Meerschweinchen und Fröschen recht wirksames Trypsin subkutan beibringen, ohne daß eine verdauende Wirkung des Fermentes zu konstatieren wäre. Dieselbe Beobachtung machte übrigens schon früher W. Kühne nach subkutanen Injektionen von Trypsinlösungen bei Kaninchen, falls bakterielle Einwirkungen dabei vermieden wurden.

Magensaft nur bei Gegenwart einer freien Säure wirken könne, während die Schleimhaut und die Epithelien fortwährend mit alkalischen Säften versorgt würden, also den Angriffen des Pepsins unzugänglich seien.

Dies ist nun nicht einmal ganz zutreffend, denn als Brücke [1]) die Schleimhaut senkrecht zum Drüsenkörper schichtenweise abtrug, fand er in den oberen, dem Lumen unmittelbar anliegenden Schichten noch saure Reaktion, erst mehr in der Tiefe wurde diese neutral und dann alkalisch. Dagegen scheint es durch Färbungs- und Injektionsmethoden noch nicht einwandsfrei gelungen zu sein, eine saure Reaktion in einzelnen Zellen festzustellen [2]).

Uebrigens kommt offenbar bei dieser Frage die Reaktion der Magenschleimhaut gar nicht in Betracht, auch wenn sie alkalisch wäre, was schon der erwähnte Froschversuch von Cl. Bernard lehren konnte. Denn dieselbe rätselhafte Erscheinung der Widerstandsfähigkeit gegen die Verdauung beobachten wir ja auch an der Darmschleimhaut, deren Oberfläche der Pankreassaft benetzt, ein Verdauungssekret, welches gerade bei der Alkalescenz der Säftemasse seine digestive Wirkung am besten entfaltet. Nicht minder auffällig ist die Resistenz der lebenden Darmepithelien gegen die beständig auf ihnen vorhandenen Fäulnisbakterien, deren Eindringen in die Säftemasse sie vollkommen verhindern. — Alle Hoffnungen, die saure Reaktion des Magensaftes zur Erklärung der Unverdaulichkeit der lebenden Magenschleimhaut heranziehen zu können, sind somit hinfällig.

Wir müssen uns vorläufig begnügen, diese Erscheinung, wie viele andere im Organismus, besonderen, höchst komplizierten Eigenschaften der lebenden Darmepithelien zuzuschreiben.

Wie die Darmepithelien verhalten sich ja auch die Zellen, welche die Oberfläche der Darmparasiten bilden, welche fortwährend in den Verdauungssekreten schwimmen, ohne verdaut zu werden. Auch diese Parasiten zeigen, wie wenig es dabei auf die Reaktion der Verdauungssäfte ankommt. Während die meisten dieser Tiere sich im Dünndarm aufhalten, finden sich auch verschiedene Trematodenarten im sauren Magensaft der Selachier, welcher auf Eiweißstoffe denkbar kräftig verdauend einwirkt. Man hat diese Parasiten auch außerhalb ihrer Wirte, in deren Magensaft mehrere Tage lang am Leben erhalten können. Erst wenn die Magenparasiten absterben, werden sie aufgelöst [3]).

Aehnlich wie die toten Trematoden verhält sich das abgestorbene Gewebe der Magenschleimhaut. Sobald dessen normale Blutversorgung aufhört oder mangelhaft wird, sei es infolge von Embolien oder von künstlichen Gefäßunterbindungen, verdaut der Magensaft das tote oder kranke Gewebe, welches seine Widerstandsfähigkeit verloren hat.

Hierauf ist sowohl die kadaveröse Magenerweichung, als auch die

---

1) Brücke, Vorlesungen über Physiologie, 1885, Bd. 1, S. 306.

2) Vergl. L. Edinger, Ueber die Reaktion der lebenden Magenschleimhaut, Pflüger's Archiv, Bd. 19, S. 247. Sehrwald, Die Belegzellen des Magens als Bildungsstätten der Säure, Münchener med. Wochenschrift, 1889, S. 177. S. Fränkel, Beiträge zur Physiologie der Magendrüsen, Pflüger's Archiv, Bd. 48, 1890, S. 63.

3) W. Krukenberg, Grundzüge einer vergl. Physiol. der Verdauung, 1882, S. 65. Joh. Frenzel, Die Verdauung lebenden Gewebes und die Darmparasiten, Archiv f. Anat. u. Physiol., Bd. 1891, S. 293.

selten beobachtete Gastromalacie, welche in Agone eintritt, zurückzuführen.

Auch die Erscheinung des runden Magengeschwürs muß auf lokale Ernährungsstörungen bezogen werden, wiewohl dieselben sich nur selten anatomisch nachweisen lassen.

Der Darmsaft.

Der Darmsaft (Succus entericus) ist das Sekret der LIEBERKÜHN'schen Drüsen, welche nicht nur die Wand des Dünndarmes, sondern auch die des Dickdarmes bekleiden.

Nur im obersten Teil des Duodenums, welcher an den Pylorus des Magens grenzt, finden sich die LIEBERKÜHN'schen Drüsen ersetzt durch die BRUNNER'schen, welche in jeder Beziehung den Pylorusdrüsen sehr nahe stehen. Funktionell sind sie den letzteren durchaus gleichwertig. Denn extrahiert man einen Teil des Duodenums, welcher die BRUNNER-schen Drüsen enthält, mit Glycerin, so geht nach den Befunden von GRÜTZNER [1]) reichlich Pepsin in die Flüssigkeit über.

Diese Verhältnisse der BRUNNER'schen Drüsen gelten aber zunächst nur für den Menschen. Bei manchen Tieren liegen die Verhältnisse anders. So stellen beim Kaninchen die BRUNNER'schen Drüsen kleine Nebenpankreas vor.

Reinen Darmsaft von Hunden gewinnt man, ohne Vermischung mit anderen Verdauungssekreten, aus permanenten sogenannten THIRY [2])-VELLA'schen [3]) Fisteln.

Diese werden in der Weise angelegt, daß man ein 30—50 cm langes Stück resecierten Dünndarms, ohne es von seinem Mesenterium zu trennen, mit den beiden offenen Enden in die Bauchwunde einnäht, während die Kontinuität des übrigen Darmes durch eine sorgfältige Darmnaht wiederhergestellt wird.

Es scheint, daß derartig isolierte Darmstücke ein Sekret liefern, welches dem normalen Darmsaft entspricht. Denn seine Eigenschaften sind dieselben, welche DEMANT [4]) an dem Darmsaft eines Menschen feststellen konnte.

Es betraf dies einen Fall, wo sich nach einer Herniotomie zwei Darmfisteln gebildet hatten, welche insofern den THIRY-VELLA'schen Fisteln entsprachen, als sowohl das obere, als auch das untere Ende des Dünndarms sich je nach einer Bauchwunde öffneten, während der vom Duodenum kommende Darminhalt aus der oberen Fistel vollkommen nach außen abfloß.

Nach den ziemlich übereinstimmenden Angaben enthält der hellgelbe Darmsaft etwa 0,5 Proz. Kochsalz und etwa ebensoviel Natriumkarbonat, so daß er eine ausgeprägt alkalische Reaktion besitzt, welche wohl geeignet ist, die saure Reaktion des aus dem Magen kommenden

1) GRÜTZNER, Pflüger's Archiv, Bd. 7, S. 285.

2) THIRY, Ueber eine neue Methode, den Dünndarm zu isolieren, Sitzungsber. d. Wiener Akademie, Bd. 50, 1864, S. 77.

3) L. VELLA, Ein neues Verfahren zur Gewinnung reinen Darmsaftes und zur Feststellung seiner physiologischen Eigenschaften, Moleschott's Unters., Bd. 13, 1881, S. 40.

4) B. DEMANT, Ueber die Wirkung des menschlichen Darmsaftes, Virchow's Archiv, Bd. 75, 1879, S. 419.

Speisebreies, des sog. Chymus, nicht nur abzustumpfen, sondern auch in eine alkalische zu verwandeln. — Außerdem führt das Sekret Eiweiß und Mucin.

Die Menge dieser organischen Stoffe ist recht bedeutend, aber nicht nur bei den verschiedenen Tieren, sondern sogar auch bei demselben Individuum, je nach der Natur und Menge der Ingesta sehr schwankend Nach den Befunden von Röhmann [1]) bei Hunden, ist ferner der Darmsaft in den oberen Teilen des Dünndarms spärlicher und nur deshalb wohl auch reicher an organischen Bestandteilen, als in den unteren Partien.

Die digestive Wirksamkeit des durch Thymol oder Chloroform von Fermentorganismen frei gehaltenen Darmsaftes ist unbedeutend, da er weder Proteïnsubstanzen, noch die Fette im geringsten verändert. Es enthält derselbe neben Ptyalin nur ein invertierendes Enzym, welches schon Cl. Bernard gefunden hat [2]).

Der Pankreassaft.

Das Sekret des Pankreas ist bedeutend schwieriger, als der Magen- und Darmsaft, zu isolieren. Denn die Pankreasdrüse ist gegen künstliche Eingriffe sehr empfindlich. Sucht man bei einem Hunde den Ductus pancreaticus auf und führt ihn durch eine Fistel nach außen, so stellt sich oft sogleich, in den meisten Fällen aber nach wenigen Stunden eine Entzündung der ganzen Drüse ein, infolgedessen das Sekret wesentlich verändert wird. Es wird zwar sehr reichlich, aber dünnflüssig und nimmt, abgesehen von der meist vorhandenen digestiven Wirksamkeit, mehr den Charakter eines entzündlichen Exsudates an. Bei weitem die Mehrzahl der bekannten Analysen beziehen sich auf derartige, pathologisch veränderte Sekrete oder auf Flüssigkeiten, die sich in dem durch Geschwülste verschlossenen und cystisch erweiterten Ausführgange der Pankreasdrüse vom Menschen angesammelt hatten [3]). In einer Minderzahl von Fällen aber scheint es gelungen zu sein, diese Schwierigkeit zu überwinden, so daß ein normales Sekret längere Zeit aus der Fistel floß.

Aus der Beobachtung normaler Fistelsekrete bei Hunden hat sich ergeben, daß die Absonderung außerhalb der Verdauung vollkommen aufhört, und daß Sekret nur nach dem Eintritt von Nahrung in den Dünndarm sich zu ergießen beginnt. Künstliche mechanische oder chemische Reize dagegen vermögen die normale Sekretion nicht anzuregen.

Giebt man zum Beispiel einem Hunde Aether in den Magen, so

---

1) F. Röhmann, Ueber Sekretion und Resorption im Dünndarm, Pflüger's Archiv, Bd. 41, 1887, S. 411. Vergl. auch Gumilewski, ebendas. Bd. 39, 1886, S. 556.

2) Die ältere Litteratur über die digestiven Eigenschaften des Darmsaftes, namentlich die Arbeiten von Braune, Thiry, Leube, Quinke, Masloff sowie von Czerny und Latschenberger, finden sich bei G. Bastianelli, Die physiologische Bedeutung des Darmsaftes, Moleschott's Unters., Bd. 14, 1889, S. 161 referiert sowie auch bei Wenz, Ueber das Verhalten der Eiweißstoffe bei der Darmverdauung, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 4, 1886, S. 1.

3) Eine Zusammenstellung derartiger Analysen findet sich bei E. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 160.

erhält man nur ein abnormes, dünnflüssiges Sekret. Es läßt diese Wahrnehmung darauf schließen, daß die Drüse, im Gegensatz zu derartigen künstlichen Reizen, durch die Einfuhr von Nahrung eine Zufuhr an Material für das abzusondernde Sekret erhält. Hierfür spricht auch das Anschwellen der Pankreasdrüse nach Einfuhr von Nahrung in den Magen. Durch vermehrte Blutzufuhr nimmt dann die Drüse eine rosenrote Färbung an, während das Organ eines Hungertieres gelblich und schlaff erscheint [1]).

Der normale Pankreassaft ist eine klare, farblose, dickliche und schleimige Flüssigkeit von ausgeprägt alkalischer Reaktion, da sie 0,2 bis 0,4 Proz. Soda enthält. Sie ist reich an Eiweißstoffen, so daß sie beim Aufkochen stark gerinnt. Ferner hat man im Pankreassaft ein wenig Fett, Seifen und geringe Mengen von Leucin gefunden. Die Quantität des in 24 Stunden produzierten Sekretes ist je nach der Menge und Art der Nahrung sehr schwankend und daher nicht anzugeben.

Ueber den Gehalt des Pankreassaftes an festen Stoffen liegen Untersuchungen von Carl Schmidt [2]) vor, welcher in dem anscheinend normalen Sekret einer frisch angelegten Fistel bei Hunden einmal 9,92 und ein anderes Mal 11,56 Proz. Trockensubstanz fand.

Diese Angaben stimmen ziemlich gut mit einer Analyse des menschlichen Pankreassaftes, welche neuerdings Zawadsky [3]) ausgeführt hat. Es handelte sich um eine Pankreasfistel, die bei einer jungen Frau nach Exstirpation eines Pankreastumors zurückgeblieben war. Der ausfließende digestiv sehr wirksame Saft gab 13,59 Proz. Trockenrückstand. Das Sekret enthielt ferner 9,20 Proz. Proteïnstoffe und 0,34 Proz. Mineralbestandteile, während der Rest der Trockensubstanz in Alkohol löslich war.

Der Pankreassaft wirkt enzymatisch auf alle drei Hauptgruppen der Nahrungsstoffe ein, denn er enthält außer dem Ptyalin, welches beim Menschen und den Herbivoren auch im Mundspeichel vorhanden ist, noch das eiweißverdauende Trypsin und das fettspaltende Steapsin.

Die Kenntnis der Pankreasenzyme ist vornehmlich Cl. Bernard zu verdanken, wenn auch schon 1836 Purkinje und Pappenheim die eiweißlösende, sowie 1844 Valentin die verzuckernde Eigenschaft des Pankreassaftes feststellten.

Die Enzyme lassen sich aus der Drüse eines geschlachteten Tieres, welche man zweckmäßig einen Tag bei Zimmertemperatur liegen läßt, durch mehrtägiges Digerieren bei 30° C mittels Glycerin, Salicylsäure oder Chloroformwasser [4]) ausziehen. Meist enthalten diese Extrakte aber nur Trypsin und Ptyalin, während die Wirkung des Steapsins, wegen seiner leichten Zersetzbarkeit, oft vermißt wird.

Fällt man die Extrakte mit Alkohol, so erhält man neben anderen Stoffen, namentlich neben Albumosen, das Gemisch der Fermente, welches im trockenen Zustande gewöhnlich Pankreatin genannt wird.

---

1) Kühne und Lea, Ueber die Absonderung des Pankreas, Verh. d. Heidelberger naturhistor.-med. Ges., Bd. 1, Heft 5.

2) C. Schmidt, Annal. d. Chem., Bd. 92, 1854, S. 34.

3) Zawadsky, Centralbl. f. Physiol., Bd. 5, 1891, S. 179.

4) E. Salkowski, Ueber die antiseptische Wirkung des Chloroformwassers, Deutsche med. Wochenschrift, 1888, No. 16.

Zum Anstellen von Verdauungsversuchen eignet sich auch das sogenannte Trockenpankreas, welches nach der Angabe von KÜHNE[1]) durch andauernde Extraktion der Drüse mittels Alkohol und Aether dargestellt wird. Das hierdurch völlig fettfrei gewordene Organ läßt sich in diesem Zustande beliebig lange aufheben. Durch mehrstündige Behandlung des Präparates mit 0,1-proz. Salicylsäure bei Körpertemperatur gehen die Enzyme, allerdings mit Verdauungsprodukten der Drüsenbestandteile gemischt, in Lösung.

Durch entstehende Niederschläge das Trypsin, wie andere Enzyme, aus seinen Lösungen zu fällen, gelingt nur höchst unvollkommen. Dennoch kann man es wenigstens von Verdauungsprodukten befreien, wenn man in ähnlicher Weise vorgeht, wie dies beim Pepsin angedeutet wurde.

Die salicylsaure Lösung wird zu diesem Zweck auf 0,2 Proz. Soda gebracht und während einer Woche der Selbstverdauung überlassen, bis möglichst sämtliche Albumosen peptonisiert sind, dann wird von den Ausscheidungen abfiltriert und das Filtrat durch Ammoniumsulfat ausgesalzen. Hierdurch entsteht meist nur eine feine, alles Trypsin enthaltende Trübung, die auf ein Filter gesammelt und mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung ausgewaschen wird.

Diese Substanz kann man zum Studium der Eiweißverdauung ohne weiteres benutzen, wenn man das Filter mit verdünnter Sodalösung auslaugt. Das Präparat ist allerdings noch nicht rein, genügt aber den Anforderungen, welche man für derartige Versuche zu stellen hat, da die noch beigemischten Substanzen weder die Wirksamkeit des Trypsins, noch die spätere Untersuchung der Verdauungsprodukte stören.

Die Verunreinigung besteht nämlich nur aus Ammoniumsulfat und sehr wenig organischer Substanz, die bei der großen Verdünnung, welche auch die wirksamsten Lösungen nur zu haben brauchen, unschädlich sind und nicht in Betracht kommen.

Geht man zum Beispiel von 10 g Trockenpankreas aus, so bildet die durch Ammoniumsulfat zu erzeugende Fällung nicht mehr, als einen gelblichen Anflug auf dem Filter, der aber zur Gewinnung von 100 ccm kräftig wirksamer Verdauungsflüssigkeit ausreicht.

Eine weitere Reinigung des Trypsins von den organischen Beimischungen erreichte KÜHNE durch partielle Fällung des in Wasser gelösten Pulvers mittels Alkohol. Nachdem das noch mitgefällte Ammoniumsulfat größtenteils durch Dialyse, der letzte Rest desselben durch Schütteln der Flüssigkeit mit kohlensaurem Baryt als unlösliches Bariumsulfat entfernt ist, wird endlich das Trypsin als schneeweise amorphe Substanz durch Alkohol gefällt.

In diesem Zustande in Wasser gelöst, wird das Trypsin durch Aufkochen der Flüssigkeit unwirksam, indem zugleich die Flüssigkeit sich trübt. Es scheint also das Trypsin, wie die Eiweißstoffe, zu koagulieren. Auch giebt dasselbe sämtliche Farbenreaktionen der Eiweißstoffe, was bei dem reinen Pepsin nicht der Fall ist. Deshalb wird die Reinheit des KÜHNE'schen Trypsins von mancher Seite angezweifelt, was

---

1) W. KÜHNE, Untersuchungen aus dem physiol. Institut d. Univ. Heidelberg, Bd. 1, S. 222 und Verh. d. Heidelberger naturhist.-med. Ges., N. F. Bd. 1, S. 195. Vergl. auch: Vereinfachte Darstellung des Trypsins, Verh. d. Heidelberger naturhist.-med. Ges., N. F. Bd. 3, 1886, S. 463.

vorläufig nicht gerechtfertigt erscheint, da es wohl möglich ist, daß die verschiedenen Enzyme in dieser Hinsicht ein abweichendes Verhalten zeigen.

Daß ebenso, wie in allen übrigen Verdauungsdrüsen, auch im Pankreas die Enzyme nicht als solche, sondern als Zymogene enthalten sind, geht aus mehrfachen Beobachtungen hervor.

Liversidge[1]) bewies dies zuerst für das Ptyalin. Er extrahierte eine frische Pankreasdrüse ausgiebig mit Glycerin, bis sie kein diastatisches Ferment mehr abgab. Wurde hierauf das Glycerin entfernt und das Organ einige Zeit der Luft ausgesetzt, so konnten daraus regelmäßig von neuem sehr wirksame Extrakte erhalten werden.

Es geht aus diesem Befund hervor, daß sich in der frischen Drüse, neben Ptyalin, auch dessen in Glycerin schwer lösliches Zymogen befindet, welches durch die unbehinderte Einwirkung der Luft in das Enzym umgewandelt wird.

Entsprechende Verhältnisse stellten Heidenhain und Podolinski[2]) auch für das Trypsin fest. Extrahiert man nämlich eine völlig frische Drüse mittels Glycerin, so wirkt das Extrakt auf Eiweißstoffe gar nicht verdauend ein, was dagegen mehr und mehr der Fall wird, wenn man das Pankreas vor der Glycerinbehandlung im zerkleinerten Zustande an der Luft liegen läßt. Ein wäßriges Extrakt dagegen, auch aus der frischen Drüse gewonnen, ist unmittelbar wirksam.

Hieraus läßt sich folgern, daß sowohl bei Einwirkung der Luft, wahrscheinlich durch Vermittelung von säurebildenden Bakterien, als auch durch Wasser das Trypsinogen in das fertige Enzym übergeführt wird.

Weitere Untersuchungen haben ergeben, daß man zwar auch mittels Glycerin aus der frischen Drüse das Trypsin extrahieren kann, aber nur dann, wenn das Organ zuvor kurze Zeit mit 1-proz. Essigsäure behandelt wird. Hierdurch findet also die Umsetzung des Trypsinogens in Trypsin ebenfalls statt.

Ein längeres Ansäuern der Drüse ist nicht ratsam, da nach Untersuchungen von Kühne[3]) das Trypsin durch verdünnte Essigsäure oder Milchsäure langsam zerstört wird, während dies viel schneller durch verdünnte Mineralsäuren geschieht. Namentlich auch der Magensaft zerstört das Trypsin, so daß es nach Ewald keinen Zweck hat, als Medikament sogenannte Pankreatinpräparate zur Unterstützung der Verdauung zu geben[4]).

Wir haben vorher gesehen, daß es gelingt, bei Hunden die Magenverdauung auszuschalten, ohne daß erhebliche Ernährungsstörungen hiernach wahrnehmbar werden.

---

1) Liversidge, Journal of Anatomy and Physiology, Bd. VIII, 1872, S. 23.

2) Podolinski, Pflüger's Archiv, Bd. 10, 1875, S. 557 und Bd. 13, 1876, S. 422. Vergl. auch Weiss, Virchow's Archiv, Bd. 68, 1876, S. 413.

3) a. a. O. Vergl. auch J. N. Langley, Journ. of Physiol., Bd. 3, 1882, S. 246. Ellenberger und V. Hofmeister, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 11, 1885, S. 141.

4) Vergl. C. A. Ewald, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 1, S. 615 sowie Klinik der Verdauungskrankheiten, 1890, Bd. 1, S. 177.

Anders gestalten sich die Folgen der Pankreasexstirpation, welche in neuester Zeit von MINKOWSKI und VON MERING [1]) bei Hunden studiert worden sind.

Im Gegensatz zu den Erfahrungen bei der Magenexstirpation, lassen sich die Tiere nach der völligen Entfernung der Pankreasdrüse nicht lange am Leben erhalten, sie gehen wohl ausnahmslos nach vier Wochen zu Grunde. Die Operation ist von mehreren Seiten wiederholt worden und hat sehr bemerkenswerte Resultate ergeben [2]).

Es ist schon beim Menschen verschiedentlich beobachtet worden, daß die mangelhafte oder ausfallende Funktion des Pankreas, infolge pathologischer Veränderungen der Drüse, eine ungenügende Fettresorption zur Folge hatte [3]). Diese Befunde haben durch den Tierversuch eine Bestätigung erfahren. Es hat sich gezeigt, daß nach totaler Entfernung der Pankreasdrüse anscheinend alles verfütterte Fett in den Faeces der Hunde wieder erscheint. Hierbei ist es völlig gleichgiltig, ob neutrale Fette oder mit freien Fettsäuren vermischte gegeben werden. Auch künstlich vermittels etwas Alkalikarbonat emulgierte Fette hatten kein anderes Schicksal. Eine einzige Ausnahme bildete die Milch, deren Fette über die Hälfte zur Resorption gelangten.

Daß die aufgehobene Fettresorption nur auf das Fehlen des Pankreassekretes im Darm zu beziehen ist, ergiebt sich aus der Thatsache, daß die Fette sogleich wieder aus den Faeces verschwanden, wenn sie in Gemeinschaft mit zerhacktem Schweinspankreas verfüttert wurden. Auf eine Erklärung dieser Befunde soll bei der Lehre von der Fettresorption eingegangen werden.

Von Kohlehydraten kamen Stärkelösung sowie Dextrin, aber auch Stärke in der Form von Brot größtenteils zur Resorption, nur 20—40 Proz. dieser Stoffe verließen unverzuckert den Darm. Da den Hunden im Mundspeichel das Ptyalin fehlt, ist an dessen Wirkung nicht zu denken.

Entweder ist demnach zur Resorption der Stärke und des Dextrins eine Verzuckerung im Darm nicht absolut erforderlich, oder man ist gezwungen, eine hydrolytische Spaltung der Stärke durch bakterielle Einflüsse in diesem Falle anzunehmen.

Etwas weniger günstig gestaltet sich die Ausnutzung der Eiweißstoffe. Wurde fettarmes Pferdefleisch oder Milch verfüttert, so gelangten von den Eiweißstoffen im Mittel nur 44 Proz. zur Aufnahme in die

---

1) v. MERING und MINKOWSKI, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 26, 1889, S. 371. O. MINKOWSKI, Ueber die Folgen partieller Pankreasexstirpation, Centralbl. f. klin. Medizin, Bd. 11, 1890, S. 81 sowie Berliner klin. Wochenschr., 1890, No. 8 und No. 15; 1892, No. 5.

2) M. ABELMANN, Ueber die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirpation etc. Inaug.-Diss. Dorpat, 1890. HÉDON, Comptes rend. soc. biol., Bd. 42, 1890, S. 571; Comptes rend., Bd. 112, 1891, S. 750; Archiv de med. éxp., Bd. 3, 1891, No. 1, 3 u. 4; Archive de physiol., Bd. 3, 1891, S. 788 und Bd. 4, 1892, S. 245.

3) BRIGHT, Med.-chirurg. Transact., 1832. ZIEHL, Carcinom des Pankreas und Vorkommen von Fettkrystallen im Stuhlgang, Deutsche med. Wochenschrift, 1883, S. 538. C. LE NOBEL, Ein Fall von Fettstuhlgang mit gleichzeitiger Glykosurie, Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 43, 1888, S. 285.

Säftemasse. Die Ausnutzung der Proteïnstoffe stieg aber erheblich, nämlich bis auf 74—78 Proz., wenn der Eiweißkost Schweinspankreas hinzugefügt wurde.

Hieraus geht hervor, daß Trypsin, wenn es noch in der frischen Drüse enthalten ist, durch Magensaft nicht völlig zerstört wird. Pankreatinpulver dagegen, derselben Nahrung beigemischt, zeigte sich, wie vorauszusehen war, auf die Verdauung der Eiweißstoffe ohne jeden Einfluß [1]).

Sehr bemerkenswert ist die Beobachtung, daß bei allen Hunden, denen das Pankreas total exstirpiert wurde, ausnahmslos nach wenigen Stunden, jedenfalls aber am nächsten Tage, schwerer Diabetes eintritt.

Daß es sich um ein Leiden handelt, welches der schweren Diabetesform des Menschen entspricht, geht daraus hervor, daß selbst durch siebentägige Nahrungsentziehung die Melliturie nicht sistiert werden konnte. Auch erscheint eingegebener Traubenzucker bald in seiner ganzen Menge im Harn.

Noch andere Symptome des schweren Diabetes treten regelmäßig auf. Die Tiere zeigen abnorme Gefräßigkeit und gesteigerten Durst, eine Folge der vorhandenen Polyurie. Ein 10 k schwerer Hund z. B. entleerte pro die 16—1700 ccm Harn. Endlich ist eine rasche Abmagerung und rapider Kräfteverfall zu beobachten.

Neben einer bedeutend gesteigerten Stickstoffausscheidung läßt sich im Harn die Ausfuhr von Acetessigsäure, Aceton und Oxybuttersäure nachweisen. Das Blut zeigt einen gesteigerten Zuckergehalt von 0,3 bis 0,46 Proz.

Das Auffallendste bei allen diesen Befunden aber ist, daß diese schweren diabetischen Erscheinungen keineswegs durch das Fehlen des Pankreassaftes im Darm bedingt sind.

Dies folgt daraus, daß vom Diabetes durchaus nichts zu bemerken ist, wenn man bei einem Hunde nur die Ausführgänge der Bauchspeicheldrüse sorgfältig unterbindet, so daß der Abfluß ihres Sekretes nach dem Duodenum unmöglich wird. Ferner ist bereits erwähnt, daß der Diabetes auch beim Hungertier, also bei leerem Darm zustande kommt.

Es bleibt somit nur die Annahme übrig, daß durch die Entfernung der Pankreasdrüse Veränderungen im Innern des Organismus, im intermediären Stoffwechsel, bedingt werden.

Man mußte daran denken, daß die Bauchspeicheldrüse einen für die Zuckerzersetzung in den Geweben schädlichen Stoff zurückhält, welcher nach der Entfernung des Pankreas in die Säfte tritt und von dort in die Zellen gelangt, keine Spaltung und Oxydation des Zuckers mehr zustande kommen lässt, woraus sich die abnorme Ansammlung des letzteren im Blute erklären würde. Dies ist aber nicht der Fall. Denn als Minkowski und v. Mering das Blut eines nach Pankreasexstirpation diabetischen Hundes einem anderen gesunden transfundierten, entstand nicht einmal ein vorübergehender Diabetes.

Lépine [2]) hat in Bezug auf die vorliegende Frage die Hypothese aufgestellt, daß die Pankreasdrüse ein zuckerzersetzendes, sogenanntes

---

1) Vergl. S. 149.

2) R. Lépine, Ueber das normale Vorkommen eines den Zucker zerstörenden Ferments im Chylus, Comptes rend., Bd. 110, 1890, S. 742 u. 1314.

glykolytisches Ferment bereite, welches nicht gegen den Darm, wie die Verdauungsenzyme, sondern gegen die Blutgefäße zur Ausscheidung käme. Nach Wegfall der Pankreasdrüse würde die Zersetzung des Zuckers in den Geweben aufgehoben, welcher sich im Blute ansammle und somit zum Diabetes führe.

Hiergegen haben Versuche von ARTHAUD und BUTTE[1]) gezeigt, daß nach völliger Unterbindung der Pankreasvenen nie Diabetes auftritt.

Der Grund der merkwürdigen Erscheinung ist somit vorläufig völlig dunkel.

Für die menschliche Pathologie ist es von Interesse, daß auch bei Sektionen von Diabetikern häufig, aber nicht immer, Atrophie, sowie Veränderungen der Pankreasdrüse nachweisbar sind.

In neuester Zeit hat endlich ALDEHOFF[2]) gezeigt, daß auch bei Schildkröten und Fröschen die totale Exstirpation des Pankreas einen bis zum Tode andauernden Diabètes zur Folge hat.

Als letzten der Verdauungssäfte hätten wir das Lebersekret, die Galle, zu besprechen.

Die Galle.

Dieses Sekret hat in den Systemen der älteren Medizin eine große Rolle gespielt, namentlich auch auf die Verdauung der Nährstoffe wurde ihr ein bedeutender Einfluß zugeschrieben.

Die neueren Forschungen haben indessen ergeben, daß an eine chemische Wirkung der Galle bei der Assimilation der Nährstoffe nicht gedacht werden kann. Nur für die Aufsaugung der Fette seitens der Darmwand ist die Galle zwar nicht unumgänglich nötig, aber dennoch von Einfluß. Lediglich aus diesem Grunde kann die Galle noch ferner zu den Verdauungssäften gezählt werden.

Hieraus ergiebt sich, daß auch die Leber selbst für die Vorgänge im Darmkanal nur von nebensächlicher Bedeutung ist, ihre Hauptrolle spielt sie im Bereich jener Stoffwechselvorgänge, welche sich jenseits der Darmwand vollziehen. Diese Anschauung wird durch zahlreiche pathologische Erfahrungen unterstützt. Bei Erkrankungen des Lebergewebes ist es nicht der Ausfall oder die Veränderung des Gallensekretes, welche schwere Erscheinungen nach sich ziehen. Letztere müssen vielmehr auf Störungen bezogen werden, welche sich innerhalb der Säftemasse geltend machen.

Daß die Galle für die Existenz des Organismus nicht unumgänglich nötig ist, hätten die seit alter Zeit in einzelnen Fällen beobachteten traumatischen Gallenfisteln beim Menschen beweisen können, welche Jahre lang bestehen können, ohne erhebliche Störungen zu veranlassen.

Näher bekannt wurde diese Thatsache aber erst, als TIEDEMANN und GMELIN[3]), sowie MAGENDIE[4]) den Ductus choledochus bei Tieren

---

1) ARTHAUD und BUTTE, Untersuchungen über die Bedingungen des experimentellen Pankreas-Diabetes, Comptes rend. soc. biol., Bd. 42, 1890, S. 59.

2) ALDEHOFF, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 293.

3) TIEDEMANN und GMELIN, Die Verdauung, Bd. 2, 1826.

4) MAGENDIE, Précis élémentaire de physiologie, 1836.

unterbanden, und namentlich, als im Jahre 1844 SCHWANN[1]) und bald darauf BLONDLOT[2]) künstliche Gallenfisteln bei Hunden anlegten.

Es ergab sich, daß bei einigermaßen gewählter Ernährungsweise die Gallenfistel-Hunde lange Zeit erhalten werden konnten, eine Beobachtung, die in neuerer Zeit durchaus bestätigt worden ist.

Nach Untersuchungen von VOIT[3]) wird nämlich bei Hunden die Verdauung von Fleisch und Leim durch den Fortfall der Galle nicht beeinträchtigt. Ausschließlich mit Fleisch gefütterte Hunde halten sich nach der Operation mit derselben Fleischmenge im Stickstoffgleichgewicht, wie vorher. Auch Traubenzucker und Brot, der Fleischnahrung zugefügt, werden ohne Galle ebenso gut verdaut, wie mit derselben. Die Resorption des Fettes dagegen wird durch Anlegung einer Gallenfistel ganz erheblich beeinträchtigt. Während ein normaler Hund von 150—250 g Fett 99 Proz. resorbiert, nimmt ein Gallenfistel-Hund von 100—150 g Fett nur 40 Proz. auf, während 60 Proz. mit den Faeces entleert werden. Erhebliche Fettmengen in der Nahrung von Gallenfistel-Hunden bewirken außerdem Verdauungsstörungen, namentlich kommt es leicht zu Diarrhöen. Wird von der Ernährung mit Fett neben Fleisch nicht abgegangen, so setzt der Hund bald von seinem Körpergewicht zu und geht schließlich zu Grunde.

Fast zu denselben Resultaten wie VOIT gelangte RÖHMANN[4]). Zwei Versuchshunde desselben erhielten nach Anlegung von Gallenfisteln Zwieback und wenig geschmolzene Butter. Bei dieser Nahrung blieben die Hunde Wochen hindurch ganz gesund und zeigten in ihrem Verhalten kaum irgend einen Unterschied von normalen Hunden, auch der Kot war von normaler Konsistenz und Geruch. Selbst bei Fütterung mit fettfreiem Pferdefleisch blieb der Zustand im wesentlichen derselbe. Sobald aber fettreichere Nahrung gegeben wurde, traten Diarrhöen ein, die bei Fütterung mit reinem Zwieback schnell wieder aufhörten.

Im allgemeinen kann man wohl behaupten, daß die Galle in erster Linie als eine Flüssigkeit zu betrachten ist, in welcher gewisse Endprodukte des Stoffwechsels zur Ausscheidung gelangen.

Daß diese für den Organismus unverwertbaren Substanzen nicht den Weg durch die Nieren wählen, liegt zweifellos zum Teil daran, daß sich in der Galle zur Ausscheidung bestimmte Stoffe vorfinden, welche wie das Cholestearin, in wäßrigen Flüssigkeiten und somit auch im Harn unlöslich sind.

Nach der älteren Auffassung dagegen wurde in der anatomischen Thatsache, daß die Galle ins Duodenum sich ergießt, also in den Anfang des Darms, die Andeutung erblickt, daß gewisse Gallenbestandteile auf dem Wege durch den Darmkanal noch irgend welche Aufgaben zu erfüllen haben, was ja auch die mitgeteilten Fütterungsversuche von

1) SCHWANN, Archiv f. Anat. u. Physiol., 1844, S. 127.

2) BLONDLOT, Essai sur les fonctions du foie, 1846 und: Inutilité de la bile dans la digestion proprement dite, Mém. de la société des sciences, Nancy 1851.

3) VOIT, Ueber die Bedeutung der Galle für die Aufnahme der Nahrungsmittel im Darmkanal, Festschrift, München 1882.

4) F. RÖHMANN, Beobachtungen an Hunden mit Gallenfistel, Pflüger's Archiv, Bd. 29, 1883, S. 509. Vergl. auch L. WINTELER, Exp. Beiträge zur Frage des Kreislaufs der Galle, Inaug.-Diss. Dorpat 1892, S. 31.

Gallenfistel-Hunden in Bezug auf die Fettnahrung zweifellos ergeben haben. In diesem Sinne äußert sich neuerdings auch BUNGE [1]): „Wäre die Galle ein Exkret, so müßten wir erwarten, daß der Ductus choledochus in das unterste Ende des Rectums mündete, wie die Ureteren in die Kloake bei den niederen Wirbeltieren."

Die normale Galle, wie sie aus Fisteln oder aus der Gallenblase geschlachteter Tiere gewonnen wird, bildet eine durch Beimengung von Zelltrümmern etwas getrübte, zähe und schleimige Flüssigkeit von goldgelber, olivenbrauner oder grasgrüner Färbung, welche einen intensiv bitteren Geschmack besitzt. Die Galle mancher Tiere, z. B. der Rinder, verbreitet einen schwachen Geruch nach Moschus.

Die Reaktion der Galle ist alkalisch, sie enthält etwa 0,2 Proz. Soda und etwa ebenso viel alkalisch reagierendes Natriumphosphat.

Entsprechend der vorwiegenden Bedeutung der Galle als Exkret, hört die Gallensekretion, im Gegensatz zu derjenigen aller eigentlichen Verdauungssäfte, niemals vollständig auf. Selbst bei Hungertieren wird ein konstanter Abfluß von Galle aus den Fisteln wahrgenommen. Bemerkenswert ist in dieser Beziehung die Thatsache, daß selbst während der Fötalperiode Galle abgeschieden wird [2]), während die eigentlichen Verdauungssäfte erst nach der Geburt zur Absonderung gelangen, vorher reagiert der Mageninhalt neutral oder alkalisch [3]).

Daß die Menge und die Art der Nahrung, namentlich der Genuß von Fetten, auf die Gallensekretion von Einfluß sei, ist zwar behauptet worden [4]), doch gelangte die Mehrzahl der Untersuchungen zum gegenteiligen Resultat, so daß man sich der letzteren Anschauung zuneigen muß.

BALDI [5]) fand bei Fistelhunden, daß reine Fleisch-, Kohlehydrat- oder Fettkost eine Verschiedenheit der Gallenabsonderung nicht hervorruft. Selbst im nüchternen Zustande, wenn der Verdauungskanal ganz leer ist, ist der Gang der Absonderung nicht merklich verschieden von demjenigen, welcher während der Verdauung beobachtet wird [6]).

Die Menge der Galle und ihr Gehalt an Trockensubstanz scheint bei den verschiedenen Tieren und selbst bei den einzelnen Individuen

1) BUNGE, Lehrbuch d. physiol. Chemie, 1889, S. 192.

2) ZWEIFEL, Untersuchungen über den Verdauungsapparat der Neugeborenen, Berlin 1874.

3) F. KRÜGER, Die Verdauungsfermente beim Embryo und Neugeborenen, Wiesbaden 1891.

4) S. ROSENBERG, Ueber die cholagoge Wirkung des Olivenöls im Vergleich zu der Wirkung einiger anderen cholagogen Mittel, Pflüger's Archiv, Bd. 46, 1889, S. 334.

5) BALDI, Recherches expérimentales sur la marche de la sécrétion biliaire, Archives ital. de biologie, 1883, S. 389.

6) Vergl. auch: PH. LUSSANA, Sur la secretion quantitative et qualitative de la bile dans l'état d'inanition etc., Arch. de biol. ital., Bd. 5, 1884, S. 26. P. WILISCHANIN, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Gallenabsonderung unter gewissen Bedingungen, 1886. (S. Ref. in Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 140. S. M. LUKJANOW, Ueber die Gallenabsonderung bei vollständiger Inanition, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 87.

zu schwanken und ist ziemlich unregelmäßig, indem die Gallenflüssigkeit periodenweis eine Vermehrung erfährt.

Nach einer Berechnung von RANKE [1]) sollen in der Norm von einem 75 k schweren Mann in 24 Stunden 1050 g Galle mit 33 g festen Stoffen abgesondert werden, während in zahlreichen Fällen, wo aus Fisteln, die durch pathologische Vorgänge bei Menschen sich gebildet hatten, nur etwa 450—650 g Galle in 24 Stunden nach außen abflossen [2]).

Diese Differenz wird dadurch erklärlich, daß es sich bei letzteren Beobachtungen um Menschen mit darniederliegendem Stoffwechsel handelte, und ferner durch die Thatsache, daß gewisse Bestandteile der Galle im unteren Teil des Dünndarms wieder resorbiert werden und so beim Einfluß der Galle in den Darm unter normalen Verhältnissen wiederholt zur Ausscheidung gelangen.

Die Menge der festen Stoffe in der Fistelgalle vom Menschen, also unter pathologischen Verhältnissen, wird sehr verschieden angegeben.

WESTPHALEN [3]) fand nur 22,5 pro Mille in dem Fistelsekrete des von ihm beobachteten Falles. Hiermit stimmt ein Befund von OSKAR JACOBSEN [4]) genau überein, welcher unter denselben Verhältnissen 22,4 bis 22,8 pro Mille Trockensubstanz nachwies.

Nicht zu vergleichen mit dieser Fistelgalle ist der Inhalt der Gallenblase, welcher ein viel konzentrierteres Sekret darstellt. Die Konzentration der Blasengalle kann sehr wechseln und bis über 170 pro Mille Trockenrückstand ansteigen [5]).

Wie die verschiedenen Nahrungsstoffe, so scheinen auch andere Substanzen auf die Menge und die Konzentration der Galle keinen Einfluß zu besitzen.

Aeltere Beobachter, wie RÖHRIG [6]) und RUTHERFORT [7]), scheinen sich in dieser Beziehung getäuscht zu haben. Aus einer Reihe neuerer Untersuchungen hat sich ergeben, daß sogenante Cholagoga nicht existieren, wenn man nicht gewisse Gallenbestandteile selbst als solche bezeichnen will.

BALDI [8]) fand, daß weder Podophyllin, noch Rhabarber, Jalappe, Pilokarpin, Natriumphosphat, noch Karlsbader Wasser irgend einen erkennbaren Einfluß auf die Gallensekretion ausüben. Letztere ist unter dem Einfluß dieser Mittel ebenso unregelmäßig als sonst. Dagegen be-

---

1) J. RANKE, Die Blutverteilung und der Thätigkeitswechsel der Organe, Leipzig 1871, S. 39 u. 145.

2) VON WITTICH, Zur Physiologie der menschlichen Galle, Pflüger's Archiv, Bd. 6, 1872, S. 181. HARLEY, Med.-chirurg. Transact., Bd. 49, S. 89. WESTPHALEN, Ein Fall von Gallenfistel, Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 11, 1873, S. 588. G. F. YEO und HERROUN, Journ. of Physiol., Bd. 5, 1884, S. 116.

3) WESTPHALEN, a. a. O.

4) OSKAR JACOBSEN, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 6, 1873, S. 1026.

5) VON GORUP-BESANEZ, Prager Vierteljahrschrift, Bd. 3, 1851, S. 86. Vergl. auch: FRERICHS, Hannov. Annalen, 1845.

6) RÖHRIG, Wiener med. Jahrbücher, 1873, S. 240.

7) RUTHERFORD, Brit. med. Journ., 1878 u. 1879.

8) BALDI, a. a. O.

wirkt Injektion von Galle in den Magen oder ins Blut bald eine Steigerung der Gallenausscheidung.

Zu dem gleichen Resultat gelangte PASCHKIS[1]), welcher Fistelhunden fast alle bekannten sog. Cholagoga sowohl ins Blut, als auch in den Dünndarm injizierte. Wirksam als gallentreibende Mittel erwiesen sich auch nach ihm lediglich die Gallenbestandteile.

In neuester Zeit ist diese Frage noch einmal umfassend behandelt worden in einer englischen Abhandlung von MAYO ROBSON[2]), welcher einen Fall beobachtete, wo bei einer Frau infolge einer Operation 15 Monate lang die gesamte Galle durch eine Fistel nach außen floß. Er fand das Wohlbefinden und die Verdauung nicht gestört, falls nicht übermäßige Fettmengen verzehrt wurden. Alle sogenannte Cholagoga, wie namentlich auch Kalomel, Terpentinöl und benzoësaures Natron, wirken eher beschränkend auf die Gallenabsonderung, als anregend.

Hiermit stimmen endlich auch die Beobachtungen von NISSEN[3]) überein. Er untersuchte den Einfluß von Alkalien auf die Gallensekretion bei Hunden und fand in zahlreichen Versuchen, daß Natriumbikarbonat, Natriumchlorid, Natriumsulfat, Karlsbader Salz, Kaliumacetat, Magnesiumsulfat, sowie salicylsaures Natron in schwächeren Lösungen ohne Einfluß sind, in stärkeren Lösungen sich dagegen keineswegs als Cholagoga erweisen, sondern vielmehr eine beträchtliche Verminderung der Gallenabscheidung hervorrufen.

NISSEN bezieht diese Erscheinung auf einen eintretenden Wassermangel der Säftemasse, da die konzentrierten Salzlösungen eine beträchtliche Ausscheidung von Wasser gegen das Darmlumen veranlassen.

Auch NISSEN fand endlich, daß einzig und allein die Galle selbst als Cholagogon wirkt.

Die Hauptbestandteile der Galle bilden spezifische und sehr gründlich unterschiedene Produkte der Leberzellen, die sich in keinem anderen Organ vorfinden. Es sind dies die zuerst von STRECKER[4]) untersuchten gallensauren Salze und die Gallenfarbstoffe.

Ferner findet sich in der Galle eine zu den Nukleoalbuminen gehörige Substanz, welche früher für Mucin gehalten wurde, da sie durch wenig Essigsäure oder durch einige Tropfen verdünnter Mineralsäure fällbar ist.

Außer diesen Verbindungen enthält die Galle noch geringe Mengen von Cholestearinen, welche durch die gallensauren Salze in Lösung gehalten werden, ferner Fette, Seifen, Lecithine, die gewöhnlichen Salze des Serums, ein wenig Eisenphosphat und endlich etwas Ptyalin.

Daß die Galle kein gerinnbares Eiweiß führt, zeigt ihr indifferentes Verhalten beim Aufkochen, selbst bei genau neutraler Reaktion.

Die Galle entsteht durch eine Mischung von zwei verschiedenen Flüssigkeiten, nämlich des dünnflüssigen, klaren Sekretes der Leberzellen

---

1) H. PASCHKIS, Ueber Cholagoga, Med. Jahrbücher, 1884, S. 159.

2) MAYO ROBSON, Beobachtungen über die Sekretion der Galle in einem Fall von Gallenfistel, Proceed. Roy. Soc., Bd. 47, 1890, S. 499.

3) W. NISSEN, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Alkalien auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle, Inaug.-Diss. Dorpat 1889 (Ref. i. Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1890, No. 52).

4) ADOLF STRECKER, Liebig's Annalen, 1848 u. 1849.

und der trüben Absonderung der Schleimhautdrüsen, welche in der Gallenblase und in den Gallengängen reichlich vorhanden sind. Letztere liefern lediglich das schleimige Nukleoalbumin, welchem die Galle ihre zähe Beschaffenheit verdankt.

Die Natur dieses Nukleoalbumins ist erst vor wenigen Jahren von PAIJKULL [1]) im Laboratorium von HAMMARSTEN festgestellt worden.

Um diese Substanz in reinem nativen Zustande zu isolieren, kann man sie nicht einfach mittels einer Säure aus der Gallenflüssigkeit ausfällen. Denn hierbei werden gleichzeitig auch Gallensäuren mit niedergerissen, welche so hartnäckig an der Proteïnsubstanz haften, daß es trotz wiederholter Ausfällung und Wiederauflösung nicht gelingt, die Gallensäuren vollkommen zu entfernen. Es ließe sich dies wohl leicht und vollkommen erreichen durch eine energische Alkoholbehandlung des Niederschlages, aber hierbei wird das Nukleoalbumin unlöslich, indem es in den koagulierten Zustand übergeht.

Als eine brauchbare Isolierungsmethode könnte die Dialyse geeignet erscheinen, da die gallensauren Salze leicht diffundieren. In der That kann man es durch mehrtägige Dialyse der Galle gegen laufendes Wasser, unter Desinfektion mittels Thymol, dahin bringen, daß die Gallensäuren vollkommen, sowie die Gallenfarbstoffe größtenteils entfernt werden.

Der Inhalt des Dialysators stellt dann eine blaßgelbliche, neutral reagierende, opalisierende und fadenziehende Flüssigkeit dar, die man nunmehr durch Fällung mittels einiger Tropfen Salzsäure, Filtration, Auflösen in sehr wenig Natronlauge und nochmaliger Dialyse völlig reinigen kann.

Ein anderer und besonders bequemer Weg zur Reindarstellung des Gallen-Nukleoalbumins ist dadurch ermöglicht, daß die Substanz durch Alkohol fällbar ist und nicht koaguliert, wenn es möglich ist, den Alkohol schnell zu entfernen.

Man geht hierbei in der Weise vor, daß die Galle mit dem 5-fachen Volumen absoluten Alkohols gefällt und die Flüssigkeit schnell auf die Centrifuge gebracht wird. Nach 10 Minuten hat sich der Niederschlag so fest zu Boden gesetzt, daß die oben stehende Flüssigkeit vollständig abgegossen werden kann. Der Bodensatz wird schnell herausgenommen, mit Fließpapier abgepreßt und in Wasser verteilt. Er löst sich hierbei rasch zu einer graugelben, schleimig-fadenziehenden Flüssigkeit. Zur vollkommnen Reinigung wird die Fällung mittels Alkohol und die Behandlung auf der Centrifuge noch zweimal wiederholt.

Die neutrale Lösung der so gereinigten Substanz gerinnt beim Sieden nicht.

Daß es sich nicht um Mucin handelt, wie früher angenommen wurde, geht aus dem hohen N-Gehalt, welcher im Mittel 16,14 Proz. beträgt, sowie daraus hervor, daß Essigsäure zwar eine Fällung bewirkt, die sich aber im Ueberschuß des Fällungsmittels wieder auflöst. Fällt man Galle direkt mit Essigsäure, so ist die Schleimsubstanz allerdings in überschüssiger Essigsäure unlöslich. Aber diese Eigenschaft hat sie lediglich der Beimengung von Gallensäuren zu verdanken.

Ferner kann man die Substanz beliebig lange mit verdünnter Mineralsäure kochen, ohne daß hierbei eine Substanz entsteht, welche FEHLING'sche Lösung reduzierte, wie dies den Mucinen zukommt.

---

1) L. PAIJKULL, Ueber die Schleimsubstanz der Galle, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1887, S. 196.

Der Körper dokumentiert sich dagegen als Nukleoalbumin durch sein Verhalten gegen Magensaft. Salzsäure in sehr kleiner Menge giebt einen flockigen Niederschlag. Setzt man aber so viel Salzsäure hinzu, daß die Flüssigkeit 0,3 Proz. davon enthält, so löst sich die Fällung der Schleimsubstanz leicht wieder auf. Man kann nun diese Lösung lange bei Körpertemperatur aufbewahren, ohne daß eine Trübung entsteht. Sobald man aber Pepsin hinzufügt, beginnt eine Nukleïnausscheidung, wie dies den Nukleoalbuminlösungen eigen ist.

Schmilzt man ferner die gereinigte und trockene Schleimsubstanz mit Kalihydrat und Salpeter, so findet man Phosphorsäure, und zwar in solcher Menge, daß ein bedeutender Ueberschuß an Phosphor für die Schleimsubstanz übrig bleibt, auch wenn man sämtliche Aschenbestandteile als Calciumphosphat berechnet.

Die Menge des in der Galle vorhandenen Nukleoalbumins scheint eine sehr wechselnde zu sein, jedenfalls aber ist sie sehr gering und dürfte 0,1 Proz. nicht übersteigen.

Unter den nicht spezifischen Gallenbestandteilen findet sich auch Ptyalin. Während man früher annahm, daß die Leber dieses Enzym produziert, ist diese Anschauung entsprechend unseren früheren Ausführungen nunmehr aufzugeben.

Das Ptyalin der Galle kann keine andere Bedeutung haben als das diastatische Ferment, welches regelmäßig im Harn anzutreffen ist. Als Ptyalin-Zymogen aus der Pankreasdrüse resorbiert, wird das Enzym nicht nur im Harn, sondern teilweise auch durch die Galle aus dem Organismus eliminiert.

Dies ergiebt sich schon aus dem unregelmäßigen Vorkommen des Enzyms in der Galle, was von mehreren Autoren, namentlich auch von Ewald [1]) betont wird.

Die ältesten Angaben hierüber stammen wohl von Wittich [2]), welcher das Ferment aus der menschlichen Galle mittels Glycerin extrahierte. In neuerer Zeit hat Kaufmann [3]) diese Erscheinung näher untersucht. Er fand das Enzym niemals in der Galle von Hunden, selten in der Galle von Katzen, dagegen stets in der Galle von Schweinen, Schafen und Rindern. Ellenberger und Hofmeister [4]) konnten das Ferment in der Pferdegalle, selten in der Hunde- und Schweinegalle nachweisen. Ferner fanden sie auch fettspaltendes Enzym auf, wenn auch in sehr geringer Menge, und zwar in der Galle vom Pferd, Rind und Schaf. Diese Forscher sind geneigt, individuelle Verschiedenheiten in dieser Beziehung anzunehmen, die sich nach unserer Anschauung einfach aus den wechselnden Resorptionsverhältnissen der Zymogene erklären.

---

1) C. A. Ewald, Klinik der Verdauungskrankheiten, Bd. 1, 1890, S. 150.

2) von Wittich, Zur Physiologie der menschlichen Galle, Pflüger's Archiv, Bd. 6, 1872, S. 181.

3) Kaufmann, Beitrag zum Studium des diastatischen Ferments der Leber, Compt. rend. soc. biolog., Bd. 41, 1890, S. 600.

4) Ellenberger und Hofmeister, Die verdauenden Eigenschaften der Galle unserer Haustiere, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde, Bd. 11, 1885, S. 393.

Es sollen nunmehr die spezifischen Bestandteile der Galle besprochen werden:

Die gallensauren Salze. Die beiden Gallensäuren, die Glykokollsäure und die Taurocholsäure, sind beim Menschen und fast bei allen Tieren an Natron gebunden. Nur die Seefische, welche in dem natronreichen Meerwasser leben, machen eigentümlicherweise eine Ausnahme. Bei ihnen finden sich die Gallensäuren als Kalisalze.

In der menschlichen Galle schwankt das Mengenverhältnis zwischen der Glykokoll- und der Taurocholsäure, indessen scheint regelmäßig die Glykokollsäure bedeutend zu überwiegen [1]) und ist bisweilen allein gefunden worden [2]).

In der Galle der Tiere ist bald die Glykokollsäure, bald die Taurocholsäure vorherrschend, ohne daß sich hierbei eine sichere Beziehung zu den Ernährungsverhältnissen ergeben hätte. Bei reinen Fleischfressern findet sich allerdings ausschließlich Taurocholsäure, aber dasselbe ist auch bei einigen Pflanzenfressern, nämlich dem Schaf und der Ziege, der Fall.

Die gallensauren Natronsalze sind nicht nur in Wasser, sondern auch in Alkohol leicht löslich, dagegen unlöslich in Aether. Die Lösungsverhältnisse bieten die Möglichkeit, die beiden gallensauren Salze von allen übrigen Gallenbestandteilen zu isolieren. Zu diesem Zweck dampft man die Galle mit frisch ausgeglühter Tierkohle, welche die Gallenfarbstoffe bindet, zur völligen Trockne und extrahiert den Rückstand mit absolutem Alkohol. Derselbe nimmt außer den gallensauren Salzen nur noch das Cholestearin, sowie die geringen Fett-, Seifen- und Lecithinmengen auf. Aus der filtrierten und konzentrierten alkoholischen Lösung scheiden sich durch Zusatz von viel Aether lediglich die gallensauren Salze aus, während das Cholestearin und die übrigen genannten Stoffe in Lösung bleiben.

Die Fällung der farblosen, gallensauren Salze wird nach längerem Stehen in der alkoholisch-ätherischen Flüssigkeit krystallinisch, indem sich Ballen von feinen Nadeln bilden, welche allgemein als „PLATTNER's [3]) krystallisierte Galle" bezeichnet werden.

Die freien Gallensäuren selbst verhalten sich gegen Alkohol sowie gegen Aether ganz wie ihre Natronsalze. Sie werden also ebenfalls aus alkoholischer Lösung durch einen Ueberschuß von Aether gefällt. Gegen Wasser aber verhalten sich beide Säuren verschieden. Die freie Taurocholsäure ist in Wasser unter allen Umständen leicht löslich, während sich die freie Glykokollsäure in reinem Wasser ziemlich schwer löst und zwar um so schwerer, je weniger sie durch gleichzeitig vorhandene andere Stoffe in Lösung gehalten wird. Namentlich die Gegenwart von Taurocholsäure wirkt der Fällbarkeit der Glykokollsäure entgegen, wenn man die gallensauren Natronsalze durch Zugeben von Salzsäure zersetzt.

In der Rindsgalle ist meist genügend Taurocholsäure vorhanden, um die Glykokollsäure bei Ansäuern in Lösung zu halten, nur in der

1) Vergl. HOPPE-SEYLER, Physiologische Chemie, 1881, S. 301.

2) OSKAR JACOBSEN, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 6, 1873, S. 1028.

3) PLATTNER, Ann. d. Chem., Bd. 51, 1844, und Erdmann's Journ., Bd. 40, 1847.

Minderzahl der Fälle kann man hierbei eine Ausscheidung von Glykokollsäure beobachten.

JOHN MARSHALL[1]) untersuchte nach dieser Richtung die Galle von 543 Rindern, welche im Schlachthause von Philadelphia getötet wurden. Er erhielt eine Ausscheidung von Glykokollsäure nur in 121 Fällen, das heißt nur bei 22,2 Proz.

Um diese Reaktion auf Glykokollsäure anzustellen, fügt man nach der Vorschrift von HÜFNER[2]) zu möglichst frischer Galle einige Tropfen Salzsäure, rührt um und filtriert das ausgeschiedene Nukleoalbumin ab. Zu 100 ccm des Filtrates werden dann 5 ccm konz. Salzsäure und 30 ccm Aether gegeben, um die Ausscheidung der Glykokollsäure zu befördern. Das Ganze wird geschüttelt und an einen kühlen Ort gestellt. Ist die Galle besonders reich an Glykokollsäure, so tritt die Krystallisation der letzteren sogleich ein, häufiger jedoch vergehen mehrere Stunden. Die erhaltene Krystallmasse wird auf einem Filter mit salzsäure- und ätherhaltigem Wasser gewaschen und schließlich an der Luft getrocknet, wobei man vollkommen farblose Krystalle gewinnen kann.

Die Trennung der beiden Gallensäuren in der PLATTNER'schen Galle beruht auf der verschiedenen Löslichkeit ihrer Bleisalze. Während die Glykokollsäure aus der wäßrigen Lösung der PLATTNER'schen Galle durch neutrales Bleiacetat gefällt wird, bleibt das taurocholsaure Blei hierbei in Lösung und kommt erst im Filtrat nach Zusatz von Ammoniak zur Ausscheidung. Das Bleisalz der Glykokollsäure wird in Wasser suspendiert und beim Eindampfen mit Soda in das Natronsalz übergeführt, dieses aus dem trocknen Rückstand mit Alkohol extrahiert und nach der Ueberführung in wäßrige Lösung durch Salzsäure zersetzt, wobei sich die Glykokollsäure ausscheidet.

Die Befreiung der Taurocholsäure aus ihrer Bleiverbindung geschieht am besten durch Schwefelwasserstoff. Nach der Entfernung des Schwefelbleies durch Filtration wird das Filtrat zur Trockne gedampft, die freie Taurocholsäure in wenig Alkohol aufgenommen und durch überschüssigen Aether gefällt.

Kommt es darauf an, das relative Mengenverhältnis der beiden Säuren zu einander festzustellen, so kann dies sehr einfach durch eine Schwefelbestimmung der sorgfältig hergestellten PLATTNER'schen Galle geschehen. Da nur die Taurocholsäure schwefelhaltig ist, läßt sich aus der Menge des gefundenen Schwefels die Menge der Taurocholsäure leicht berechnen.

Der Zusammensetzung nach sind die beiden Gallensäuren Abkömmlinge ein und derselben Grundsubstanz, nämlich der stickstofffreien Cholalsäure oder Cholsäure $C_{24}H_{40}O_5$. Die Cholsäure kann sich sowohl mit dem Glykokoll, als auch mit dem Taurin paaren. Im ersteren Fall entsteht die Glykokollsäure, im letzteren Fall die Taurocholsäure.

Die Cholsäure ist ursprünglich als gemeinsamer und einziger Grundbestandteil aller Gallenflüssigkeiten betrachtet worden.

Es hat sich indessen ergeben, daß in der Rindsgalle außer der Cholalsäure, und zwar zu etwa einem Dritteil, noch eine andere Säure als Grundsubstanz der Gallensäuren enthalten ist, nämlich die von

1) JOHN MARSHALL, Ueber die HÜFNER'sche Reaktion bei amerikanischer Ochsengalle, Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 11, 1887, S. 233.
2) HÜFNER, Jahresber. d. Tierchemie, Bd. 4, 1874, S. 301.

LATSCHINOFF[1]) gefundene Choleïnsäure, von der Zusammensetzung $C_{25}H_{42}O_4$.

Ferner hat SCHOTTEN[2]) gezeigt, daß in der menschlichen Galle neben der gewöhnlichen Cholsäure als Grundsubstanz der Gallensäuren noch die sogenannte Fellinsäure zu finden ist, welche die Zusammensetzung $C_{23}H_{40}O_4$ besitzt.

In der Galle mancher Tiere kommen ferner noch andere Cholalsäuren vor. Dies ist der Fall bei der Galle der Schweine und der Gänse, von denen erstere zwei Hyocholalsäuren[3]), letztere Cheno-cholalsäure[4]) enthält. Die Paarlinge dieser eigentümlichen Cholalsäuren werden dementsprechend als α- und β-Hyo-glykokollsäure, beziehungsweise als Cheno-taurocholsäure etc. bezeichnet.

Die von ihren Paarlingen abgespaltenen Cholalsäuren sind sämtlich sehr schwer in Wasser und Aether, leicht dagegen in Alkohol löslich.

Wiewohl in dem letzten Decennium eine umfangreiche Litteratur über die chemische Konstitution der gewöhnlichen Cholalsäure entstanden ist, sind die verschiedenen Forscher auf diesem Gebiet, besonders TAPPEINER[5]), LATSCHINOFF[6]) und MYLIUS[7]) zu keinem abschließenden Resultat gelangt. Selbst die von STRECKER stammende gebräuchliche empirische Formel ist nicht einmal sichergestellt, da LATSCHINOFF[8]) gegen MYLIUS[9]) eine andere Zusammensetzung behauptet.

---

1) P. LATSCHINOFF, Ueber eine der Cholsäure analoge neue Säure, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 18, 1885, S. 3039; Bd. 19, 1886, S. 1140, und Bd. 20, 1887, S. 1043.

2) C. SCHOTTEN, Zur Kenntnis der Gallensäuren, Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 10, 1886, S. 175; Ueber die Säuren der menschlichen Galle, Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 11, 1887, S. 268.

3) SEVERIN JOLIN, Ueber die Säuren der Schweinegalle, Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 11, 1887, S. 417; Bd. 12, 1888, S. 512 und Bd. 13, 1889, S. 205.

4) HEINTZ und WISLICENUS, Poggend. Annalen, Bd. 108, S. 547 und R. OTTO, Zeitschrift f. Chemie, 1868, S. 633. Eine eigentümliche Cholalsäure ist ferner die Lithofellinsäure $C_{20}H_{36}O_4$, welche einen Hauptbestandteil der olivengrünen Bezoare bildet, steinartiger Bildungen, welche im Orient als seltene Schmuckgegenstände beliebt sind. Diese glänzenden, eiförmig gestalteten und konzentrisch geschichteten Konkremente sollen aus dem Darmkanal gewisser Antilopenarten stammen, so daß sie als Darmsteine zu betrachten wären. Außer der Lithofellinsäure enthalten sie reichliche Mengen von Gallenfarbstoffen (ROSTER, Ueber die Lithofellinsäure, Florenz 1879).

5) TAPPEINER, Zeitschrift f. Biologie, Bd. 12, 1876, S. 60 und Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 12, 1879, S. 1627.

6) LATSCHINOFF, Ber. d. Deusch. chem. Gesellsch., Bd. 12, 1879, S. 1518; Bd. 13, 1880, S. 1052 und 1911; Bd. 15, 1882, S. 713, und Bd. 20, 1887, S. 1043.

7) F. MYLIUS, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 19, 1886, S. 369 und 2000; Bd. 20, 1887, S. 1968, und Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 12, 1888, S. 262.

8) LATSCHINOFF, Ueber die empirische Formel der Cholsäure, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 20, 1887, S. 3274.

9) Vergl. MYLIUS, Ueber die Cholsäure IV, Ber. d. Deutsch. chem., Gesellsch., Bd. 20, 1887, S. 1968.

Dagegen scheint es festzustehen, daß die einbasische Cholalsäure zwei primäre und eine sekundäre Alkoholgruppe enthält.

Bei gelinder Oxydation gehen die beiden primären Hydroxylgruppen in zwei Aldehydgruppen, die sekundäre Hydroxylgruppe in eine Ketongruppe über. Es entsteht so die noch einbasische Dehydrocholsäure[1]). Wird noch weiter oxydiert, so gehen die beiden Aldehydgruppen in zwei Karboxylgruppen über, während im Kern der Verbindung eine neue Ketongruppe gebildet wird. Es entsteht die dreibasische Biliansäure:

Cholalsäure	Dehydrocholsäure	Biliansäure.
CO . OH	COOH	COOH
$C_{20}H_{31}$ — CH_2 . OH	$C^{20}H^{31}$ — C(H)(O)	COOH
CH_2 . OH	C(H)(O)	$C_{19}H_{31}$ — COOH
CH . OH	CO	CO
		CO

Ueber die Atomgruppierung im Kern der Cholalsäure ist nichts bekannt, nicht einmal ob sie aromatischer Natur ist. Daß der Kern ungesättigte Atomgruppen enthält, darauf deutet eine von Mylius[2]) gefundene Reaktion der Cholsäure hin.

Trifft diese nämlich in einer wäßrig-alkoholischen Lösung mit ganz bestimmten Gewichtsmengen Jod und Jodkalium zusammen, so entsteht durch Addition von Jod eine blaue krystallinische Verbindung, die Jodcholsäure, welche in Bezug auf leichte Dissociation, namentlich beim Erhitzen der Flüssigkeit, sich wie die Jodstärke verhält. Selbst beim Schütteln mit viel Wasser verschwindet die blaue Substanz, indem eine Zersetzung derselben in Cholsäure und in freies Jod eintritt.

Zum Nachweis der einfachen oder gepaarten Gallensäuren bedient man sich der Pettenkofer'schen[3]) Reaktion. Alle diese Säuren geben nämlich in wäßriger oder alkoholischer Lösung eine prächtige Purpurfärbung beim Zusammentreffen mit wenigen Tropfen Furfurolwasser (0,1 Proz.) und reiner konzentrierter Schwefelsäure, falls man durch Abkühlung eine übermäßige Temperatursteigerung vermeidet.

Da die konzentrierte Schwefelsäure bei ihrer Einwirkung auf Kohlehydrate stets ein wenig Furfurol bildet, so tritt die Pettenkofer'sche Probe auch ein, wenn man das Furfurol durch einige Tropfen Rohrzuckerlösung (10 Proz.) ersetzt. Nur in dieser Ausführung war die Reaktion ursprünglich bekannt. Doch muß man namentlich bei der Anwendung von Rohrzucker dafür sorgen, daß die Temperatur der Flüssigkeit nicht über 70° steigt, da sonst sehr leicht Verkohlung des

---

1) Hammarsten, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 14, 1881, S. 71, und Lassar-Cohn, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 25, 1892, S. 805, und Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 16, 1892, S. 493.

2) F. Mylius, Ueber die blaue Jodstärke und die blaue Jodcholsäure, Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 11, 1887, S. 306, und Jodcholsäure, ein neuer Typus blauer Jodverbindungen, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 20, 1887, S. 683.

3) Pettenkofer, Ann. d. Chemie u. Pharm., Bd. 52, S. 90.

überschüssigen Zuckers, sowie eine Zersetzung des roten Farbstoffes eintritt [1]).

Die Lösung enthält eine Verbindung, welche spektroskopisch zwei Absorptionsstreifen zeigt, den einen bei F und den anderen zwischen D und E, neben letzterer Linie [2]). Zur Verdünnung der Flüssigkeit muß Alkohol verwendet werden, denn durch Zusatz von Wasser entstehen unter Entfärbung der Lösung weiße Niederschläge. Die alkoholische Lösung zeigt grüne Fluorescenz. Durch einen Ueberschuß von Alkohol wird der rote Farbstoff völlig zum Verschwinden gebracht, um durch erneutes Zugeben von konzentrierter Schwefelsäure wieder aufzutreten. Läßt man die purpurrote Flüssigkeit längere Zeit stehen, so nimmt sie meist einen blauvioletten Farbenton an.

Neuere Untersuchungen [3]) haben ergeben, daß keineswegs nur die Cholalsäuren und ihre Abkömmlinge, sondern auch eine große Reihe anderer Stoffe beim Zusammentreffen mit Furfurol und konzentrierter Schwefelsäure, entweder sogleich, oder wenn man die Mengen der reaktionsfähigen Stoffe variiert, Färbungen geben, welche von der PETTENKOFER'schen Probe nicht ohne weiteres zu unterscheiden sind. Derartige Stoffe gehören den verschiedenartigsten Körperklassen an, namentlich sind es Phenole und kohlenstoffreiche Alkohole, aber auch Basen der aromatischen Reihe, höhere Kohlenwasserstoffe und Säuren der Fett- und Benzolreihe gehören hierher. Daher erhält man auch mit Petroleum oder Fuselöl die Reaktion sehr schön.

Von Stoffen, welche im Tierkörper vorkommen, sind in dieser Beziehung besonders zu erwähnen: die Oelsäure, die Stearinsäure, das Cholestearin und einige der im Harn stets zu findenden Phenole, namentlich das gewöhnliche Benzolphenol und das Brenzkatechin.

Daß diese „Furfurolreaktionen" nicht auf der Bildung ein und desselben Farbstoffes beruhen, beweist das spektroskopische Verhalten der gefärbten Flüssigkeiten, welche entweder keine oder von dem Spectrum der PETTENKOFER'schen Probe verschiedene Absorptionsstreifen erkennen lassen. Dennoch sind unter Umständen ähnliche Spectra nicht ausgeschlossen, was man bei der Untersuchung auf Gallensäuren in Betracht ziehen muß.

BAUMANN und UDRANSZKY [4]) haben ferner beobachtet, daß Furfurol in geringer Menge nicht nur bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf alle Kohlehydrate, sondern auch auf die Eiweißsub-

1) Dieser Uebelstand läßt sich übrigens vermeiden, wenn man die Schwefelsäure durch starke Phosphorsäure ersetzt und die Mischung in kochendes Wasser taucht, wodurch die PETTENKOFER'sche Reaktion ebenfalls zustande kommt. Vergl. DRECHSEL, Journal f. prakt. Chemie, Bd. 27, S. 424.

2) L. SCHENK, Anatom.-physiol. Untersuchungen, Wien 1872, S. 47, und Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 2, S. 232.

3) F. MYLIUS, Zur Kenntnis der PETTENKOFER'schen Gallensäurereaktion, Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 11, 1887, S. 492. L. VON UDRÁNSZKY, Ueber Furfurolreaktionen, Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 12, 1888, S. 355—395, und Bd. 13, 1889, S. 248.

4) S. L. VON UDRÁNSZKY, Ueber die Bildung von Furfurol aus Eiweiß, Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 12, S. 389. Vergl. auch GÜNTHER, DE CHALMOT und TOLLENS, Ueber die Bildung von Furfurol aus Eiweißstoffen, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 25, 1892, S. 2571.

stanzen entsteht. Es läßt sich dies leicht zeigen, wenn man reine Eiweißstoffe oder Albumosen mit 50 Proz. Schwefelsäure kocht und die entweichenden Dämpfe in einer Vorlage auffängt. Das Destillat giebt dann mit Cholaten beim Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure die PETTENKOFER'sche Reaktion und auch deren charakteristische Spektralerscheinungen [1]).

Da die Eiweißstoffe beim Erhitzen mit der starken Schwefelsäure zunächst zwar in die bekannten Amidosäuren, dann aber weiter in aromatische Oxysäuren und Phenole zerfallen, welche zum Teil mit dem gleichzeitig entstehenden Furfurol in dem angedeuteten Sinne reagieren, kann es nicht auffallen, daß die Eiweißstoffe auch direkt beim Behandeln mit konzentrierter Schwefelsäure eine purpurrote Färbung geben, welche nach dem Hinzufügen von Furfurolwasser höchstens noch ausgeprägter wird. Auch die Farbenerscheinungen, welche beim Kochen der Eiweißstoffe mit konzentrierter Salzsäure oder beim Behandeln mit Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure beobachtet werden, sind offenbar als „Furfurolreaktionen" zu betrachten [2]).

Kommt es darauf an, tierische Flüssigkeiten auf einen Gehalt an Gallensäuren zu prüfen [3]), so ist nach dem Besprochenenen ein positiver Ausfall der PETTENKOFER'schen Probe durchaus nur dann beweisend, wenn es vorher gelungen war, die gallensauren Natronsalze nach dem PLATTNER'schen Prinzip zu isolieren, das heißt aus alkoholischer Lösung durch Aether zu fällen.

Zweckmäßig kann man in der Weise vorgehen, daß nach Koagulation und Entfernung etwa vorhandener Eiweißstoffe die stark konzentrierte Flüssigkeit mit Alkohol übersättigt wird, um die Salze größtenteils niederzuschlagen. Hierauf wird die filtrierte alkoholische Lösung in eine wäßrige übergeführt und mit Ammoniak- und Bleiacetat versetzt, wobei neben anderen Stoffen die Bleisalze der Gallensäuren vollkommen gefällt werden. Kocht man jetzt den gesammelten und mit Wasser ausgewaschenen Niederschlag der Bleiverbindungen mit absolutem Alkohol und filtriert heiß, so gehen nur die gallensauren Bleisalze in Lösung, welche durch Eindampfen mit etwas Sodalösung in die Natronsalze übergeführt werden. Letztere lassen sich aus dem trockenen Rückstand mit absolutem Alkohol ausziehen und aus diesem durch Uebersättigung mit Aether fällen.

Uebrigens braucht man sich nicht mit dem positiven Ausfall der PETTENKOFER'schen Probe zu begnügen, sondern kann die isolierten Cholate auch auf ihre physiologische Wirkung prüfen.

Es ist bekannt, daß ins Blut gelangte Cholate die Frequenz der Herzaktion herabsetzen, was sich auch beim Icterus durch Pulsverlangsamung zu erkennen giebt. Um diese Wirkung der Cholate zu benutzen, wird das Herz eines kurarisierten Frosches nach Beseitigung des Peri-

1) Die Gegenwart von Furfurol im Destillat läßt sich auch mit Hilfe von Xylidinacetat nachweisen. Ein trockenes Stück Filtrierpapier, welches vorher mit Xylidinacetat getränkt wurde, erscheint durch die entweichenden Dämpfe des Destillates rot gefärbt durch Bildung von Furfuroxylidin (H. SCHIFF, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 20, 1887, S. 540.)

2) Vergl. S. 32.

3) Vergl. HOPPE-SEYLER's Handbuch der physiol.-chem. Analyse, 1883, S. 399.

cards bloßgelegt, mit einem Tröpfchen Atropinlösung (1 Proz.) benetzt, um die Hemmungswirkung des Vagus auszuschalten, und dann mit der wäßrigen Lösung der Cholate betropft. Durch den Einfluß der Gallensäuren vermindert sich die Häufigkeit der Herzaktion auffallend [1]). Es empfiehlt sich übrigens, zum Vergleich dieselbe Operation bei einem zweiten kurarisierten Frosch vorzunehmen, dessen Herz nur mit der Atropinlösung, nicht aber mit der auf Cholate zu prüfenden Lösung betropft wird.

Die beiden Paarlinge der Cholsäuren in den Gallensäuren, das Glykokoll und das Taurin, sind Amidosäuren, also stickstoffhaltig. Beide kommen auch sonst im Organismus vor, wennschon das Taurin wenig verbreitet ist.

Das Glykokoll ist Amidoessigsäure $CH_2.NH_2-COOH$, das Taurin dagegen Amido-äthylsulfosäure $SO_2\langle^{C_2H_4.NH_2}_{OH}$, es enthält demnach Schwefel. Beide Amidosäuren lassen sich synthetisch darstellen.

Das Glykokoll ist namentlich als Zersetzungsprodukt des Kollagens und anderer kollagenartiger Albuminoïde bekannt. Es löst sich leicht in Wasser, ist dagegen unlöslich in Alkohol und in Aether. Andere Lösungsverhältnisse dagegen besitzt die Verbindung des Glykokolls mit Salzsäure, denn das salzsaure Glykokoll wird von Alkohol leicht gelöst.

Giebt man zu einer konzentrierteren heißen Lösung von Glykokoll frisch gefälltes Kupferhydroxyd, so entsteht eine blaue Flüssigkeit, aus welcher beim Erkalten dunkelblaue Nadeln von Glykokollkupfer herauskrystallisieren.

Künstliches Glykokoll erhält man durch Einwirkung von Ammoniak auf Monochloressigsäure:

$$NH_3 + CH_2Cl - COOH = CH_2(NH_2) - COOH + ClH.$$

Das Taurin krystallisiert in charakteristischen, sehr großen, glänzenden Prismen, welche in kaltem Wasser bedeutend weniger leicht löslich sind, als das Glykokoll. Auch in absolutem Alkohol sowie in Aether ist das Taurin unlöslich.

Im Gegensatz zum Glykokoll hat das Taurin, als Derivat der starken Schwefelsäure, mehr sauren Charakter, es verbindet sich deshalb nicht mit Säuren, wohl aber mit Basen, z. B. mit Quecksilberoxyd.

Künstliches Taurin wird erhalten durch Einwirkung von Ammoniak auf Chloräthylsulfosäure:

$$NH_3 + SO_2\langle^{C_2H_4Cl}_{OH} = SO_2\langle^{C_2H_4.NH_2}_{OH} + ClH.$$

Ferner erhält man Taurin durch Erhitzen von oxy-äthyl-sulfosaurem (syn. isäthionsaurem) Ammoniak auf 230°, wobei unter Wasseraustritt eine Umlagerung der Atome stattfindet:

$$SO_2\langle^{C_2H_4.OH}_{O.NH_4} = SO_2\langle^{C_2H_4.NH_2}_{OH} + H_2O.$$

Das Taurin ist demnach keine esterartige Verbindung der Schwefelsäure mit einem Amidoäthylalkohol. Die Bindung des Kohlenstoffs an

1) H. Mackay, Archiv f. exp. Pathol., Bd. 19, 1885, S. 279.

Schwefel ist eine direkte und wird nicht durch Sauerstoff vermittelt. Dies geht namentlich auch daraus hervor, daß eine Verseifung des Taurins durch Kochen mit verdünnter Kalilauge nicht erreicht wird. Das Taurin ist hierbei beständig. Erst beim anhaltenden Sieden mit starker Kalilauge oder beim Schmelzen mit Kalihydrat zerfällt das Taurin in Kaliumsulfit, Essigsäure, Ammoniak und Wasserstoff.

Die Isolierung der beiden Amidosäuren kann direkt aus Galle geschehen, denn kocht man dieselbe mehrere Stunden mit starker Salzsäure am Rückflußkühler, so werden die gespannten Gallensäuren durch Hydratation zersetzt.

Es entstehen einerseits Taurin und salzsaures Glykokoll, andererseits die Cholalsäuren, welche auffallenderweise hierbei allmählich Wasser verlieren und vollständig in ihre Anhydridformen, in die unlöslichen Dyslysine $C_{24}H_{36}O_3$ übergehen.

Ergiebt die PETTENKOFER'sche Probe, daß die Lösung keine Cholalsäuren mehr enthält, so wird nach dem Erkalten von den Dyslysinen, welche gelbe Brocken oder eigentümliche strohähnliche Massen bilden, abfiltriert.

Durch Kochen mit verdünnten Alkalien können die Dyslysine unter Wasseraufnahme wieder in lösliche cholalsaure Alkalien zurückverwandelt werden. Will man die freien Cholalsäuren erhalten, so zersetzt man die Cholate durch Salzsäure, dampft zur Trockne und nimmt die Cholalsäuren mit möglichst wenig heißem Alkohol auf, aus welchem sie beim Erkalten herauskrystallisieren oder durch Zusatz von viel Aether gefällt werden können.

Das Filtrat von den Dyslysinen, welches die abgespaltenen Amidosäuren enthält, wird stark konzentriert, noch warm von dem auskrystallisierten Kochsalz abgegossen und völlig zur Trockne gedampft.

Absoluter Alkohol nimmt nur das salzsaure Glykokoll auf, während das in Alkohol unlösliche Taurin zurückbleibt.

Dasselbe wird in möglichst wenig warmem Wasser gelöst und warm filtriert. Fügt man nunmehr zur Flüssigkeit ein wenig Alkohol, so setzt sich das Taurin beim Erkalten des verdünnten Weingeistes in Krystallen ab, die bei sehr langsamer Ausscheidung eine bedeutende Größe erreichen können.

Die alkoholische Lösung des salzsauren Glykokolls wird in eine wäßrige verwandelt. Giebt man hierzu Bleihydroxyd, so bildet sich unlösliches Chlorblei und lösliches Glykokoll-Blei, welch letzteres von den übrigen Bleiverbindungen durch Filtration getrennt wird. Nach der Abscheidung des Bleies durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in die Flüssigkeit und nochmaliger Filtration derselben wird die Lösung stark konzentriert, worauf das freie Glykokoll herauskrystallisiert.

Die Gallenfarbstoffe. Die normale Galle kann zwei Farbstoffe enthalten, das goldgelbe Bilirubin $C_{32}H_{36}N_4O_6$ [1]) und dessen Oxydationsprodukt, das grasgrüne Biliverdin $C_{32}H_{36}N_4O_8$. Nur das erstere ist in den Anfängen der Gallenwege vorhanden. Die Molekulargröße dieser Substanzen wurde noch nicht mit Sicherheit festgestellt.

---

1) R. MALY, Journal f. prakt. Chemie, Bd. 104, 1868, S. 28 und Annal. d. Chemie u. Pharm., Bd. 181, 1876, S. 106. M. NENCKI und N. SIEBER, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 17, 1884, S. 2275.

Manche Autoren nehmen für beide Pigmente nur ein halb so großes [1]), für Biliverdin sogar nur ein viertel so großes [2]) Molekül an.

Die vorher beschriebene goldgelbe oder grasgrüne Farbe der Galle beruht auf dem Ueberwiegen des einen oder des anderen Pigmentes. Sind beide Farbstoffe etwa in gleichen Mengenverhältnissen vorhanden, so besitzt die Galle eine olivenbraune Färbung.

Beide Gallenfarbstoffe zeigen spektroskopisch keine Absorptionsstreifen, sind in Wasser unlöslich und haben schwach sauren Charakter. Sie bilden dementsprechend mit Basen salzartige Verbindungen.

Sind diese Basen, wie in der normalen Galle, Alkalien, so entstehen in Wasser lösliche Gallenfarbstoffverbindungen, während die Gallenpigmente mit anderen Basen, zum Beispiel mit Kalk, unlösliche Verbindungen eingehen.

Das freie Bilirubin löst sich nur sehr schwer in Alkohol, leicht dagegen in Chloroform, woraus es beim Verdunsten desselben in rhombischen, an den Winkeln abgerundeten Tafeln krystallisiert.

Da das freie Biliverdin gerade entgegengesetzte Lösungsverhältnisse besitzt, ist es vom Bilirubin leicht zu trennen. Denn das Biliverdin ist unlöslich in Chloroform, leicht löslich dagegen in Alkohol.

Ferner löst sich nur das Biliverdin in Eisessig. In Aether ist das Biliverdin gar nicht, das Bilirubin sehr wenig löslich.

Das Bilirubin sowohl, als das Biliverdin nehmen, in Wasser suspendiert und mit Natriumamalgam behandelt, nascierenden Wasserstoff auf und gehen, unter gleichzeitiger Bindung von Wasser, in das relativ sauerstoffärmere, braungelbe Hydrobilirubin $C_{32}H_{40}N_4O_7$ über [3]), welches sich auffallenderweise durch Oxydationsmittel nicht wieder in einen der Gallenfarbstoffe zurückführen läßt.

Dagegen ist durch mäßige Reduktion mittels Ammoniumsulfhydrat aus Biliverdin wieder Bilirubin erhalten worden. Dieselbe Erscheinung sollen auch bakterielle Einflüsse bewirken können [4]).

Beim Stehen an der Luft, ganz besonders bei alkalischer Reaktion der Flüssigkeit, nehmen alle Bilirubinlösungen Sauerstoff auf und gehen in Biliverdin über [5]).

Um sich hiervon zu überzeugen, kann man am bequemsten das Bilirubin aus Gallensteinen vom Rind verwenden, da diese Konkremente leicht beschafft werden können. Zerreibt man die zerbröckelnden Steine unter Zusatz von Wasser, etwas Natronlauge und Ammoniumoxalat, so enthält das alkalische Filtrat rotgelbes Bilirubin-Natron, welches nach kurzer Zeit, in einem flachen, offenen Gefäße der Einwirkung der Luft ausgesetzt, durch Uebergang in Biliverdin grün wird.

Auch bei künstlicher Oxydation entsteht aus Bilirubin zunächst Biliverdin, dann aber bilden sich sauerstoffreichere Farbstoffe, nämlich

1) Städeler, Ueber die Farbstoffe der Galle, Vierteljahrsschrift der Naturforsch. Gesellsch. in Zürich, Bd. 8, 1863, S. 1 und Ann. d. Chemie, Bd. 132, 1864, S. 323.

2) Thudichum, Journal f. prakt. Chemie, Bd. 104, 1868, S. 193.

3) R. Maly, Annal. d. Chemie u. Pharm., Bd. 163, S. 77.

4) Haycraft und Scofield, Centralbl. f. Physiol., 1889, S. 222.

5) Tiedemann und Gmelin, Die Verdauung nach Versuchen, Heidelberg 1826, I, S. 80.

ein blauer (Bilicyanin)[1]), dann ein violetter, weiter ein roter und endlich ein rotgelber Farbstoff (Choletelin)[2]), welcher die äußerste Oxydationsstufe des Bilirubins vorstellt und eine dem letzteren ähnliche Färbung zeigt.

Auf dieses durch künstliche Oxydation hervorgerufene Farbenspiel gründet sich der Nachweis der Gallenfarbstoffe nach GMELIN[3]).

Man bringt einem Tiere frisch entnommene Galle oder die gallenfarbstoffhaltige Flüssigkeit in ein unten spitz zulaufendes Reagensglas und läßt Salpetersäure, welche schwach gelb gefärbt ist, also nur sehr wenig salpetrige Säure enthält, den Rand des Gefäßes hinunterlaufen, so daß sich die Säure unterhalb der leichteren Flüssigkeit ansammelt.

Es sind hierauf bald eine Reihe von farbigen Ringen zu bemerken, deren oberster stets durch das grüne Biliverdin gebildet wird, während unmittelbar über der Salpetersäure das Produkt der intensivsten Oxydation, das rotgelbe Choletelin, vorhanden ist. Zwischen dem Biliverdin und dem Choletelin liegen, vom Biliverdin an gerechnet, mehr oder weniger deutlich, ein blauer, ein violetter und ein roter Farbenring.

Eine bisweilen sehr zweckmäßige Abänderung der GMELIN'schen Reaktion hat ROSENBACH[4]) angegeben. Man tränkt ein Stück Filtrierpapier mit der gallenfarbstoffhaltigen Flüssigkeit. Betupft man hierauf das feuchte Papier mit gelber Salpetersäure, so entstehen die GMELIN-schen Ringe um den Säuretropfen herum.

Da im tierischen Organismus noch andere Farbstoffe und Chromogene vorkommen, welche wie die Lipochrome und das Harn-Indian mit Salpetersäure rote oder blaue Färbungen geben, so ist bei der Anstellung der GMELIN'schen Probe darauf zu achten, daß stets das Grün des äußersten, beziehungsweise des obersten Farbenringes vorhanden ist.

Bringt man endlich durch Baryt- oder Kalkmilch aus ihren Lösungen gefällte Gallenpigmente noch feucht in ein Reagensglas, fügt absoluten Alkohol sowie einige Tropfen konzentrierter Schwefelsäure hinzu und kocht, so entsteht unter allen Umständen eine schön grüne Lösung von Biliverdin, da bei dieser Behandlung auch das etwa vorhandene Bilirubin zu Biliverdin oxydiert wird[5]).

Zur Reindarstellung der Gallenpigmente benutzt man als Material am bequemsten die Gallensteine vom Rind, welche neben Cholestearin, Cholaten und anorganischem Material im wesentlichen nur Bilirubinkalk enthalten.

Die Konkremente werden fein zerrieben und am Rückflußkühler mit Aether extrahiert, welcher das Cholestearin aufnimmt. Nach der Entfernung des Aethers wird der Rückstand mit siedendem Wasser gewaschen, wodurch die Cholate gelöst und entfernt werden. Dann folgt die Zersetzung des Bilirubinkalks durch Salzsäure. Man wäscht hierauf den freien Farbstoff mit Wasser aus, bis zum Verschwinden der sauren Reaktion, dann mit absolutem Alkohol, um das Wasser zu verdrängen und zugleich etwa schon gebildetes Biliverdin wieder zu beseitigen.

---

1) HEYNSIUS und CAMPBELL, Pflüger's Archiv, Bd. 4, 1871, S. 497.

2) STOKVIS, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1873, S. 211 und 449.

3) TIEDEMANN und GMELIN, a. a. O. S. 81.

4) ROSENBACH, Zur Untersuchung des Harns auf Gallenfarbstoff, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1876, No. 1.

5) HUPPERT, Archiv f. Heilkunde, Bd. 8, S. 351 und 476.

Der aus reinem Bilirubin bestehende Rückstand wird am Rückflußkühler in siedendem Chloroform gelöst und beim Erkalten und Verdunsten des Lösungsmittels in Krystallen erhalten [1]).

Will man auch Biliverdin darstellen, so wird das reine Bilirubin in wenig Natronlauge gelöst und in einem flachen Gefäß der oxydierenden Einwirkung der Luft ausgesetzt. Nach 24 Stunden fällt man den Farbstoff durch Uebersättigung mit Salzsäure, filtriert ab, wäscht bis zur neutralen Reaktion mit Wasser aus und löst den Rückstand in absolutem Alkohol. Aus dieser Lösung wird endlich der Farbstoff durch Zusatz von viel Wasser als amorphe Masse gefällt, abfiltriert und getrocknet.

Wie Ehrlich [2]) gefunden hat, sind dem Bilirubin eine Reihe schöner Farbenreaktionen eigen, welche das Biliverdin nicht zeigt.

Versetzt man nämlich eine Lösung von sehr wenig Bilirubin in Chloroform mit 1—2 Volumen einer wäßrigen Lösung der Diazobenzolsulfosäure [3]) und mit so viel Alkohol, daß die Mischung homogen wird, so geht die gelbe Farbe der Flüssigkeit in ein schönes Rot über. Auf tropfenweisen Zusatz von mäßig verdünnter Salzsäure verändert sich die Lösung durch Violett in Blau. Schichtet man unter die blaue Lösung vorsichtig Kalilauge, so bemerkt man bei Tageslicht eine untere blaugrüne Zone (alkalisch), welche von der oberen rein blauen (sauer) durch einen roten Streifen (neutral) getrennt ist. Auch ein schmaler gelber Streifen unmittelbar über der Lauge ist oft bemerkbar.

Die Pigmente, welche bei der Farbenwandlung auftreten, lassen sich auch isoliert darstellen, indem man die blaue Lösung durch tropfenweisen Zusatz von verdünnter Lauge zunächst in eine rote und dann, durch weiteren Zusatz, in eine blaugrüne Flüssigkeit überführt.

Die Bildungsstätte der spezifischen Gallenbestandteile sind einzig und allein die Leberzellen. Dies ist sowohl für die Gallenpigmente, als auch für die Cholate mit Sicherheit erwiesen.

Um diese Frage zu entscheiden, unterband Stern [4]) bei Tauben die beiden Ductus choledochi sowie den Darm oberhalb der Ureterenmündung, um den Harn rein zu erhalten. Die Tiere, welche in diesem Zustande in der Regel etwa 8 Tage am Leben blieben, zeigten ausnahmslos sehr bald nach der Operation universellen Icterus. Der Harn war dementsprechend reich an Gallenfarbstoffen, welche auch im Blutserum nachgewiesen werden konnten.

Wurde aber in einer anderen Versuchsreihe die Leber ganz aus dem Kreislauf ausgeschaltet durch Unterbindung ihrer sämtlichen ein- und austretenden Gefäße, so fanden sich weder im Harn, noch im Blute

1) G. Staedeler, Ueber die Farbstoffe der Galle, Vierteljahrsschrift d. Naturf. Gesellsch. in Zürich, Bd. 8, 1863.

2) Ehrlich, Centralbl. f. klin. Medizin, Bd. 4, 1883, S. 721. Ueber die Spektralerscheinungen der einzelnen Farbstoffe s. W. Krukenberg, Chem. Untersuchungen zur wissensch. Medizin, Bd. 1, 1886, S. 77.

3) 1 g Para-Anilinsulfosäure (Sulfanilsäure) wird in heißem Wasser gelöst. Nach dem Erkalten setzt man 15 ccm konz. Salzsäure zu und führt die Sulfanilsäure durch Zugeben von 0,1 g Natriumnitrit in Diazobenzolsulfosäure über. Die Flüssigkeit wird dann auf 1 Liter aufgefüllt.

4) H. Stern, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 19, 1885, S. 39.

Gallenfarbstoffe, woraus geschlossen werden muß, daß nur die Leber diese Pigmente bildet.

MINKOWSKI und NAUNYN [1]) haben diesen Versuch wesentlich vervollkommnet, indem sie bei Gänsen die Leber gänzlich exstirpierten. Während nach der Unterbindung der Gallenausführgänge sich auch bei diesen Tieren reichlich Cholate und Gallenpigmente im Harn und Blut nachweisen lassen, gelang es nach der Leberexstirpation niemals, auch nur Spuren von Cholaten in diesen Flüssigkeiten aufzufinden. Die spezifischen Gallenbestandteile werden offenbar unter diesen Umständen im Organismus nicht mehr gebildet.

Die Leberexstirpation ist ebensowenig, wie die Ligatur der Pfortader bei den Säugern angängig, weil diese Tiere infolge der hiermit verbundenen Unterbrechung des Blutkreislaufs sogleich sterben. Bei den Vögeln dagegen, wo das venöse Blut der Beckenorgane durch die Vena communicans in die Vena renalis abfließen kann, wird hierdurch keine vollkommene Stauung veranlaßt. Die Tiere überleben die Operation meist 10, manche auch 20 Stunden und nehmen sogar noch Nahrung auf.

Solche entleberten Gänse haben MINKOWSKI und NAUNYN auch der Einwirkung von Arsenwasserstoff ausgesetzt. Durch diese Vergiftung wird bei normalen Gänsen offenbar eine so plötzliche und reichliche Gallenfarbstoffbildung bewirkt, daß die Beförderung des Pigmentes in die Galle Not leidet, zumal die Ausscheidung der Cholate bei derartigen Vergiftungen vermindert ist [2]). Es kommt regelmäßig zu einer Resorption des Bilirubins in die Lymphbahnen und zum allgemeinen Icterus. Der Versuch ergab nun, daß, im Gegensatz zu diesen Erfahrungen, entleberte Gänse auch unter dem Einfluß der Arsenwasserstoffvergiftung völlig frei von Gallenbestandteilen blieben.

Daß diese Versuche auch auf die Säuger Bezug haben, ist durch LUDWIG und FLEISCHL [3]) schon lange vor den angeführten Beobachtungen höchst wahrscheinlich gemacht worden.

Nach der Unterbindung des Ductus choledochus werden bei allen Tieren die resorbierten Gallenbestandteile von den Lymphgefäßen zunächst dem Ductus thoracicus zugeführt, bevor sie ins Blut befördert werden. Die Pigmente und Cholate lassen sich dann, ebenso wie im Blut, auch in der Lymphe des Brustganges nachweisen.

Unterbanden nun LUDWIG und FLEISCHL nicht nur den Ductus choledochus, sondern zugleich auch den Ductus thoracicus, so füllte sich letzterer prall mit Lymphe, im Blut aber war jede Spur von gallensauren Salzen verschwunden, woraus man schließen muß, daß diese Substanzen nur von der Leber aus ins Blut gelangen können.

Ueber die Stoffe, aus denen die Cholate in der Leber hervorgehen, wissen wir wenig. Daß die beiden Paarlinge der Cholsäuren, das Glykokoll und das Taurin, den Proteïnsubstanzen der Nahrung entstammen, ist zweifellos. Dies beweist deren Stickstoffgehalt,

1) MINKOWSKI und NAUNYN, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 21, 1886, S. 7. VALENTINI, ebendas. Bd. 24, 1888, S. 412.

2) STADELMANN, Ueber den Icterus bei der akuten Phosphorvergiftung, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 24, 1888, S. 270.

3) E. FLEISCHL, Ber. d. Königl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch., 1874, S. 42. Vergl. auch KUFFERATH, Archiv f. Anat. u. Physiol., 1880, S. 92.

sowie der Schwefel des Taurins. Aber die näheren Vorgänge bei diesen Umsetzungen sind völlig unbekannt. Dagegen lassen sich über die Herkunft der Cholalsäuren nicht einmal Vermutungen hegen. Eine Bildung von gallensauren Salzen in überlebenden Lebern auf Zuführung von Eiweißstoffen und Glykogen ist zwar behauptet worden [1]), doch machen die betreffenden Untersuchungen vorläufig keinen überzeugenden Eindruck.

Um so mehr ist die Herkunft der Gallenfarbstoffe sichergestellt. Sie sind Abkömmlinge des Blutfarbstoffs, des Hämoglobins. Infolgedessen finden sich auch die Gallenfarbstoffe nur bei Tieren, welche Hämoglobin besitzen. Amphioxus, das einzige Wirbeltier, dessen Blut kein Hämoglobin enthält, führt auch keinen Gallenfarbstoff [2]). Bei Wirbellosen sind allerdings den Gallenpigmenten in ihren Lösungsverhältnissen und Färbungen ähnliche Stoffe gefunden worden [3]), doch ist deren Identität mit den Gallenfarbstoffen durchaus nicht erwiesen.

Aus mehreren Beobachtungen muß geschlossen werden, daß der Blutfarbstoff, welcher beim Zerfall der roten Blutkörperchen frei wird, der Leber zuströmt. Hier wird das Hämoglobin festgehalten und zerfällt in Eiweiß und Hämatin. Letzteres soll dann nach der Anschauung von NENCKI und SIEBER [4]) unter Abspaltung des Eisens und durch gleichzeitige Aufnahme von Wasser in Bilirubin übergehen:

$$\underset{\text{Hämatin}}{C_{32}H_{32}N_4O_4Fe} + 2\,H_2O - Fe = \underset{\text{Bilirubin}}{C_{32}H_{36}N_4O_6}.$$

Das Bilirubin wäre somit dem Hämatoporphyrin, einem anderen eisenfreien Abkömmling des Hämatins, isomer. Dieser entsteht aus dem Hämatin, wenn man letzteres mit Eisessig und Bromwasserstoff behandelt, wobei ebenfalls Wasser aufgenommen und Eisen abgespalten wird [5]). Gleich dem Bilirubin zeigt das Hämatoporphyrin bei der Einwirkung von gelber Salpetersäure gewisse Farbenveränderungen, welche an die GMELIN'sche Reaktion erinnern. Auch wird es durch nascierenden Wasserstoff, wie das Bilirubin, reduziert. Es entsteht ein Körper, welcher dem Hydrobilirubin ungemein nahe steht und diesem augenscheinlich isomer ist. Dagegen erhielt HOPPE-SEYLER [6]) Hydrobilirubin selbst, als er direkt Blutfarbstoff mit nascierendem Wasserstoff behandelte.

Die Bildung des Bilirubins in den Leberzellen scheint unter der

---

1) Vergl. JULIUS KLEIN, Ein Beitrag zur Funktion der Leberzellen sowie NICOL. HOFFMANN, Einige Beobachtungen betreffend die Funktion der Leber- und Milzzellen, Inaug.-Dissertationen Dorpat 1890.

2) HOPPE-SEYLER, Pflüger's Archiv, Bd. 14, 1877, S. 399.

3) W. KRUKENBERG, Ueber das Vorkommen des Biliverdins in Molluskengehäusen und über seine Darstellung aus dem roten Schalenfarbstoffe von Turbiden und Halioten, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1883, No. 44.

4) NENCKI und SIEBER, Untersuchungen über den Blutfarbstoff, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 17, 1884, S. 2275.

5) NENCKI und SIEBER, Ueber das Hämatoporphyrin, Monatshefte f. Chemie, Bd. 9, 1888, S. 115 und Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 24, 1888, S. 430.

6) HOPPE-SEYLER, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 7, 1874, S. 1065.

Mitwirkung einer Substanz zu erfolgen, welche das austretende Eisen bindet, so daß dieses zunächst wohl in der Leber deponiert bleibt. Welcher Art diese Eisenverbindung ist, und wie sich deren weitere Schicksale gestalten, läßt sich vorläufig nicht aussagen. Vielleicht gehört sie zu den eisenhaltigen Nukleoalbuminen und kann als solches vom Organismus wieder zur Bildung von Blutfarbstoff verwendet werden. Nur bei dieser Annahme erscheint die Zurückhaltung des Hämatineisens in den Leberzellen zweckmäßig und wird die Thatsache verständlich, daß der Eisengehalt aller Exkrete zu gering ist, um den Verbleib des Hämatineisens erklären zu können.

Im Harn kommen eisenhaltige Stoffe nur in minimaler Menge vor, er enthält beim Menschen höchstens 7 mg Eisen pro Liter und zwar in eisenhaltigen organischen Farbstoffen [1]). Zwar sollen organische Eisenverbindungen auch durch die Epithelien der Darmschleimhaut zur Ausscheidung gelangen, doch fanden BIDDER und SCHMIDT [2]), von welchen diese Angabe stammt, im 24-stündigen Kot einer hungernden Katze nur etwa 12 mg Eisen.

Ebensowenig steht endlich der sehr geringe Eisengehalt der Galle zur Bilirubinbildung in direkter Beziehung [3]). Dieses Eisen in der Galle ist im Gegensatz zu dem des Harns nicht an Kohlenstoff gebunden, sondern anorganischer Natur, wahrscheinlich als Eisenphosphat vorhanden. Ueber seine Herkunft lassen sich nur Vermutungen hegen.

Man kann sich vorstellen, daß die Umformung des Hämatins in Bilirubin nicht durchweg unter gleichzeitiger Bildung eisenhaltiger Nukleïne zustande kommt, daß vielmehr auch ein Teil des abgespaltenen Eisens nur eine lockere Verbindung mit gewissen Eiweißstoffen der Leber eingeht, welche dann dieses Eisen als nicht weiter verwendbaren Fremdkörper gegen die Gallenwege abscheiden. Für eine derartige Annahme würde die Thatsache sprechen, daß in der Leber neben eisenhaltigen Nukleïnen auch Stoffe vorhanden sind, welche sich gegen die allgemeinen Eisenreagentien genau wie Eisenalbuminat verhalten [4]).

Daß die Eisensalze der Galle nicht als normale Residuen der Bilirubinbildung betrachtet werden können, geht endlich auch aus dem Mißverhältnis zwischen Eisen- und Bilirubingehalt der Galle hervor. KUNKEL [5]) fand in derselben nur 1,4—1,5 Teile Eisen auf 100 Teile Bilirubin, während 100 Teile Hämatin 9 Teile Eisen liefern. Ferner haben MINKOWSKI und BASSERIN gezeigt, daß der Eisengehalt der Galle auch nach Vergiftungen mit Arsenwasserstoff unverändert bleibt, ob-

---

1) MAGNIER, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 7, 1874, S. 1796. Noch bedeutend weniger Eisen fand R. GOTTLIEB, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 26, 1889, S. 139.

2) BIDDER und SCHMIDT, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel, 1852, S. 411.

3) Quantitative Bestimmungen des Eisens in der Galle sind ausgeführt von HAMBURGER, Zeitschr. f, physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 248 sowie in neuerer Zeit von J. NOVI, Arch. de Biol. ital., Bd. 13, 1890, S. 242.

4) ST. ZALESKI, Studien über die Leber, Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 10, 1886, S. 499.

5) KUNKEL, Eisen- und Farbstoffausscheidung in der Galle, Pflüger's Archiv, Bd. 14, 1877, S. 360.

gleich hierdurch die Umsetzung des Blutfarbstoffs in Bilirubin energisch gesteigert wird [1]).

Einen Hauptgrund, als Muttersubstanz des Bilirubins das Hämoglobin anzusprechen, bildet die Beobachtung, daß sich nach der Injektion von freiem Hämoglobin in die Blutbahn die Gallenfarbstoffbildung ungemein vermehrt zeigt [2]). Es wird ganz offenbar das injizierte freie Hämoglobin, wenn es in mäßiger Menge in den Blutstrom tritt, in der Leber festgehalten, um dort in Bilirubin umgesetzt und in die Galle befördert zu werden. Steigert man aber die eingespritzten Hämoglobinmengen, so verstopft das im Uebermaß gebildete Bilirubin die feinsten Gallengängo, es wird von den Lymphgefäßen resorbiert und veranlaßt Icterus mit Ausscheidung von Gallenpigmenten im Harn. Bei noch größerer Einverleibung von freiem Hämoglobin kann die Leber den gesamten Blutfarbstoff nicht aufnehmen. Seine Entfernung erfolgt deshalb zum Teil durch die Nieren. Neben Bilirubin wird dann reichlich Hämoglobin im Harn beobachtet. Auch in die Galle kann unter diesen Umständen unveränderter Blutfarbstoff übertreten [3]).

Man braucht nicht einmal direkt Hämoglobinlösungen ins Blut zu spritzen, um eine starke Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung in der Leber und weiterhin das Erscheinen der Gallenpigmente im Harn zu veranlassen. Alle Substanzen, welche, in die Blutbahn gebracht, imstande sind, Blutkörperchen aufzulösen, so daß die Blutflüssigkeit hämoglobinhaltig wird, führen zu demselben Resultat. Man beobachtet infolgedessen Bilirubinurie nach Einspritzung von gallensauren Salzen [4]) sowie von viel Wasser ins Blut, ebenso von Glycerinlösung, ferner nach Inhalationen von Chloroform, Aether und namentlich nach Vergiftungen mit Morcheln, Pyrogallussäure, Arsenik, Blausäure, Schwefel, Schwefelwasserstoff, Arsenwasserstoff, Phosphor, Toluylendiamin und Antifebrin. Auch gehört hierher der Icterus, welcher nach umfangreichen Verbrennungen der Haut wahrgenommen wird, da auch hierdurch Blutkörperchen zum Zerfall kommen.

Unter pathologischen Verhältnissen hat man auch anderswo, als in der Leber, eine Umsetzung des Blutfarbstoffs in Bilirubin festgestellt.

Den ersten Befund dieser Art machte Virchow [5]), der krystalli-

1) Vergl. O. Basserin, Ueber den Eisengehalt der Galle bei Polycholie, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 23, 1887, S. 145.

2) W. Kühne, Virchow's Arch, Bd. 14, 1859, S. 338. Nothnagel, Berl. klin. Wochenschr., 1866, S. 31. Tarchanoff, Pflüger's Archiv, Bd. 9, 1874, S. 332. Vergl. auch A. Vossius, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 11, 1879, S. 446. A. Kunkel, Virchow's Archiv, Bd. 79, 1880, S. 463. Ponfick, Berliner klin. Wochenschrift, Bd. 20, 1883, S. 389 und Virchow's Archiv, Bd. 62, 1875, S. 328. E. Stadelmann und Gorodecki, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 27, 1890, S. 93.

3) Wertheimer und Meyer, Compt. rend., Bd. 108, 1889, S. 357 und Arch. de Physiol., (5) Bd. 1, S. 438. W. Filehne, Der Uebergang des Hämoglobins in die Galle, Virchow's Archiv, Bd. 121, 1890, S. 605. Stern, Ueber das Auftreten von Oxyhämoglobin in der Galle, Virchow's Archiv, Bd. 123, 1891, S. 33.

4) Frerichs, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1856, S. 59 und W. Kühne, Virchow's Arch., Bd. 14, 1859.

5) Virchow, dessen Archiv, Bd. 1, 1847, S. 379 und 407. Vergl. hierüber auch Robin, Compt. rend., Bd. 41, 1855, S. 506. Jaffé, Virchow's

siertes Bilirubin in alten Blutextravasaten nachwies, welches er zuerst als Hämatoïdin beschrieb. Auch in Cystenflüssigkeiten und hämorrhagischen Infarcten, beim Austritt von Blut aus den Hautgefäßen infolge von Quetschungen läßt sich die Bildung von Bilirubin beobachten. Dieses Pigment erfährt dann zum Theil wenigstens eine Oxydation und geht in sauerstoffreichere Farbstoffe über, wodurch ein allmählicher Farbenwandel der betreffenden Hautstelle veranlaßt wird, welcher einer langsam verlaufenden GMELIN'schen Reaktion entspricht. Weiter findet sich Bilirubin auch in den Randgefäßen der Placenta, wo das Blut leicht zur Stagnation gelangt.

Eine Reihe wichtiger Beobachtungen über die Bildung von Gallenfarbstoffen aus Hämoglobin außerhalb der Leber hat in neuerer Zeit LATSCHENBERGER [1]) mitgeteilt. Es ist bekannt, daß stark abgekühltes Pferdeblut nicht gerinnt und sich durch Absetzen leicht und vollkommen in Plasma und Blutkörperchen scheiden läßt. Derartig gewonnenes Plasma sowohl, als auch der rückständige Blutkörperchenbrei wurden, jedes an einer anderen Körperstelle, einem Pferde in das subkutane Bindegewebe gespritzt. Als nach 12 Tagen das Tier getötet wurde, ergab sich, daß die Stelle, wohin das Plasma gelangt war, ein normales Ansehen zeigte, jedenfalls keinen Gallenfarbstoff enthielt. Dagegen fanden sich dort, wohin die Blutkörperchen verbracht waren, neben flüssigem Blut dunkel-orange bis glänzend-gelbe Schollen, welche aus kleinen Kügelchen, ein viertel so groß wie die Blutkörperchen, bestanden und die eine sehr intensive GMELIN'sche Reaktion gaben. Ein ähnliches Resultat wurde erzielt, als ein mit Wasser angerührter Brei von reinen Hämoglobinkrystallen aus Pferdeblut einem anderen Pferde subkutan beigebracht wurde. Nach 12 Tagen fand man an der betreffenden Stelle in den Gewebsstücken nur körnige Massen, welche diesmal eine grün-gelbe Färbung zeigten, sich aber durch die GMELIN-sche Reaktion ebenfalls als Gallenpigmente zu erkennen gaben.

Da im letzteren Falle kein Blutfarbstoff, aber an Stelle desselben Gallenfarbstoff gefunden wurde, und da andererseits im umgebenden Gewebe kein Gallenfarbstoff vorhanden war, so konnte derselbe in den Gewebslücken nur aus dem injizierten Blutfarbstoff entstanden sein.

Neben diesen Farbstoffen fand LATSCHENBERGER stets noch dunkel gefärbte eisenhaltige Pigmente, sogenannte Melanine, welche NEUMANN [2]) auch in Blutextravasaten und Thromben beim Menschan auffand und als Hämosiderin beschrieben hat. Sie verdanken ihren Eisengehalt

---

Archiv, Bd. 23, 1862, S. 192. SALKOWSKI, Hoppe-Seyler's med.-chem. Unters., 1868, S. 436.

1) LATSCHENBERGER, Die Bildung des Gallenfarbstoffes aus dem Blutfarbstoff, Monatshefte f. Chemie, Bd. 9, 1888, S. 52. Vergl. hierüber auch die Untersuchungen von LANGHANS, Virchow's Archiv, Bd. 49, 1870, S. 66. CORDUA, Ueber den Resorptionsmechanismus von Blutergüssen, Berlin 1877. QUINCKE, Virchow's Archiv, Bd. 95, 1884, S. 125.

2) E. NEUMANN, Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Pigmente, Virchow's Archiv, Bd. 111, 1888, S. 25. Nach KUNKEL handelt es sich um Eisenoxydhydrat. Vergl. KUNKEL, Ueber das Vorkommen von Eisen nach Blutextravasationen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 40. Weitere Litteraturangaben über diese Frage finden sich bei ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, namentl. auf S. 482.

zweifellos dem Hämoglobineisen. Da in der Leber Substanzen von genau demselben Verhalten nicht gefunden werden, scheint die Umformung des in die Gewebe ausgetretenen Hämoglobins zu Gallenpigment doch in etwas anderer Weise vor sich zu gehen, als die normale Bilirubinbildung in den Leberzellen.

Endlich ist bemerkenswert, daß einen ähnlichen Uebergang von Hämoglobin in Gallenfarbstoff RECKLINGHAUSEN [1]) auch außerhalb des Tierkörpers wahrnahm, als er Froschblut längere Zeit fäulnisfrei aufbewahrte.

Da wir die Galle im allgemeinen als Exkret bezeichnet haben, bedarf diese Anschauung noch im einzelnen der Begründung.

Bei den Gallenpigmenten kann in dieser Beziehung kaum ein Zweifel obwalten. Schon ihre Mengen sind viel zu gering, als daß sie die Vorgänge im Darm wesentlich beeinflussen könnten. STADELMANN [2]) fand in der normalen Galle von Hunden, welche in 24 Stunden zur Ausscheidung kam, nur 0,16 g Bilirubin. Uebrigens sollen die Gallenfarbstoffe, wenn man sie ins Blut spritzt, giftig wirken [3]), was ebenfalls für ihren Exkretcharakter sprechen würde. Endlich werden die Gallenpigmente sicherlich größtenteils mit den Faeces entleert, doch nicht als solche. Sie erfahren vielmehr durch bakterielle Einflüsse in den unteren Darmpartien eine Reduktion und werden, wie bei der Behandlung mit Natriumamalgam und Wasser [4]), in Hydrobilirubin übergeführt.

Dieses Reduktionsprodukt läßt sich den Faeces nach dem Ansäuern mittels Schwefelsäure durch absoluten Alkohol leicht entziehen. Giebt man zur filtrierten alkoholischen Lösung Chloroform und gießt die Flüssigkeit in viel Wasser, so fällt das Chloroform mit dem Farbstoff beladen aus und kann im Scheidetrichter von der übrigen Flüssigkeit getrennt werden. Die so gewonnene Lösung des Hydrobilirubins ist braungelb gefärbt und läßt sich durch absoluten Alkohol beliebig verdünnen. Auch in Wasser oder Aether ist der Farbstoff nach dem Verdunsten des Chloroforms auflöslich. Diese Lösungen besitzen schwach grüne Fluorescenz und verändern sich teilweise beim längeren Stehen, indem unter Trübung eine braune Substanz ausgeschieden wird; die Lösung in Chloroform dagegen ist sehr haltbar. Die angesäuerte alkoholische Lösung zeigt einen schwachen Absorptionsstreifen bei F. Durch Zusatz von Ammoniak im Ueberschuß und Chlorzinklösung wird die Flüssigkeit mehr rotgelb und läßt nunmehr eine ausgesprochene grüne Fluorescenz wahrnehmen. Der scharf abgesetzte Absorptionsstreifen rückt zugleich mehr nach E. Die Lösung des Hydrobilirubins in Chloroform giebt beim Schütteln mit alkalisch gemachtem Wasser den Farbstoff an dasselbe ab, wodurch sich das Wasser gelb, und nach dem Uebersättigen mit einer Säure rötlich färbt.

---

1) E. VON RECKLINGHAUSEN, Handbuch d. allg. Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung, Stuttgart 1883, S. 434.

2) E. STADELMANN, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 15, 1882, S. 349.

3) DE BRUIN, Ueber die giftige Wirkung des Bilirubins bei der Gelbsucht, Amsterdam 1889. Ref. im Centralbl. f. klin. Med., Bd. 11, S. 491.

4) Vergl. S. 167.

Es fragt sich weiter, welche Rolle das Cholestearin in der Galle spielt. Dasselbe wird hier in sehr wechselnder Menge gefunden, welche in der Fistelgalle selbst bis zu 5,6 Proz. steigen kann [1]). Nach HOPPE-SEYLER [2]) sind die Cholestearine wahrscheinlich als Spaltungsprodukte aufzufassen, welche bei den Umsetzungen des lebenden Protoplasmas regelmäßig gebildet werden. Nur deshalb sind sie so konstant in allen tierischen und pflanzlichen Zellen nachweisbar. Sie scheinen im tierischen Organismus schwer zersetzlich und werden deshalb, mindestens zum Teil, durch die Galle eliminiert. Ist durch pathologische Vorgänge die vitale Energie der Zellen herabgesetzt, so sind letztere besonders außer Stande, eine Spaltung und Oxydation der resistenten Cholestearine durchzuführen. So läßt sich vielleicht die Ansammlung dieser Stoffe in pathologisch veränderten Geweben erklären. Die Cholestearine hätten demnach, gleich den Gallenpigmenten, lediglich die Bedeutung von Exkretstoffen.

Weniger einfach liegt die Frage bei den gallensauren Salzen. Daß diese im Darmkanal größtenteils wieder zur Resorption gelangen, dafür lassen sich eine ganze Reihe von Beobachtungen und Versuchen anführen.

Zunächst wurde bereits bemerkt, daß die Menge der Galle auffallend abzunehmen scheint, wenn das Sekret durch eine Fistel nach außen abgeleitet wird. Ferner sprechen für die Resorbierbarkeit der Cholate die Befunde, nach welchen sie als die einzigen Stoffe gelten müssen, welche unter allen Umständen eine stark vermehrte Sekretion der Galle bewirken. Weiter läßt ein Versuch von WEISS [3]) in dieser Beziehung kaum noch einen Zweifel bestehen.

Die Galle der Hunde enthält lediglich Taurocholsäure, niemals Glykokollsäure. Giebt man einem Gallenfistel-Hunde Cholalsäure, so führt auch unter diesen Umständen die stark vermehrte Galle stets nur Taurocholsäure. Als aber WEISS Hunden drei Tage lang hintereinander je 5—9 g glykokollsaures Natron in Gelatinekapseln gab, gestaltete sich die Zusammensetzung der Hundegalle anders. Am dritten Tage ergab sich, daß in der Blasengalle der getöteten Tiere 25—30 Proz. der Gallensäuren schwefelfrei waren und aus Glykokollsäure bestanden. Zu den gleichen Resultaten gelangten in neuerer Zeit PRÉVOST und BINET [4]).

Bei der Annahme, daß die Gallensäuren im wesentlichen nicht fortwährend neu gebildet werden, sondern zwischen Resorption und Ausscheidung einen intermediären Kreislauf beschreiben, darf auch die Größe des Eiweißumsatzes im Organismus auf den absoluten Gehalt der Galle an Cholaten nur wenig Einfluß besitzen, wiewohl es ganz sicher ist, daß der Stickstoff des Glykokolls und Taurins, sowie der Schwefel des letzteren aus der Eiweißnahrung stammt. Untersuchungen

1) OSKAR JACOBSEN, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 6, 1873, S. 1026.

2) HOPPE-SEYLER, Physiol. Chemie, Bd. 1, S. 81.

3) A. WEISS, Ref. im Mediz. Centralbl., 1885, S. 121.

4) PRÉVOST und BINET, Compt. rend., Bd. 106, 1888, S. 1690. Auch WINTELER fand bei einem Gallenfistelhunde die per os eingeführten Cholate zum größten Teil in dem ausgeflossenem Sekret wieder vor, Inaug.-Diss. Dorpat 1892.

von KUNKEL [1]) und von SPIRO [2]) haben die Richtigkeit dieser Annahme in der That bewiesen. Sie fanden den Stickstoff- und den Schwefelgehalt der Galle von Fistelhunden nicht entsprechend verändert, wenn die Stickstoffausscheidung im Harn infolge gesteigerter Eiweißfütterung ihr Maximum erreicht hatte.

Als endlich TAPPEINER [3]) Lösungen der gallensauren Salze in abgebundene Darmschlingen von Hunden injizierte, konnte er feststellen, daß zwar die in Duodenalschlingen eingebrachten Flüssigkeiten nicht verschwanden, daß aber in den ebenso behandelten Jejunum- und Ileumschlingen eine bedeutende Resorption der Cholate stattfand.

Hierbei war zu bemerken, daß im Jejunum nicht beide Gallensäuren, sondern nur das glykokollsaure Natron von den Darmepithelien aufgenommen wurden. Es scheint demnach, daß die Schleimhaut der einzelnen Darmabschnitte eine spezifische Fähigkeit für die Resorption der Gallensäuren besitzt. Dies zeigte insbesondere auch der Befund, daß beim Einbringen von Milch und gallensauren Salzen in eine Duodenalschlinge lediglich die Milch resorbiert wurde, während im Jejunum nur das taurocholsaure Natron, im Ileum dagegen nichts zurückblieb.

Ferner gelang es TAPPEINER, aus 150 g Chylus, welcher aus dem Brustgang eines Hundes gesammelt wurde, gallensaure Salze zu isolieren und nachzuweisen.

Nimmt man hierzu noch die schon von BIDDER und SCHMIDT [4]) gefundene Thatsache, daß die Cholalsäuren, welche übrigens gegen die zersetzende Einwirkung der Fäulnis sehr resistent sind, sich nur in unwesentlichen Mengen in den Faeces auffinden lassen, so kann an der Resorption der gallensauren Salze im Dünndarm nicht wohl gezweifelt werden.

Im Blute sind die Cholate unter normalen Verhältnissen allerdings noch nicht aufgefunden worden. Dennoch müssen sie darin vorhanden sein, denn sie gelangen ja vom Ductus thoracicus aus in die Blutbahn.

Wie früher bereits erwähnt wurde, besitzen die gallensauren Salze die Fähigkeit, sich Proteïnstoffen in eigentümlicher Weise innig anzulagern, so daß sie bei eintretenden Fällungen mit diesen niedergerissen werden. Derartig fest gebunden werden wohl auch die Cholate in die Blutflüssigkeit treten, was um so wahrscheinlicher ist, als die Cholate im freien Zustande als Herzgifte bekannt sind. Vielleicht gelingt es, durch eine vorausgegangene künstliche Verdauung von viel Blutserum die Verbindung der Cholate mit den Eiweißstoffen zu zersetzen und erstere zum Nachweis zu bringen.

Ist die Resorption der Cholate sichergestellt, so können sie auch, im Gegensatz zu den Gallenpigmenten und den Cholestearinen, nicht als Exkretstoffe betrachtet werden, es muß ihnen somit irgend eine

---

1) KUNKEL, Untersuchungen über den Stoffwechsel in der Leber, Würzburg 1875 und Pflüger's Archiv, Bd. 14, 1876, S. 344.

2) SPIRO, Archiv f. Anat. u. Physiol., 1880, Supplem., S. 50.

3) TAPPEINER, Ueber die Aufsaugung der gallensauren Alkalien im Dünndarm, Wiener Sitzungsber., Bd. 77, 1878, Abt. III.

4) BIDDER und SCHMIDT, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel, S. 217. Vergl. auch HUPPERT, Archiv f. Heilkunde, 1864.

physiologische Funktion zufallen. Diese ist offenbar in erster Linie darin zu suchen, daß die Cholate als Transportmittel dienen für die aus der Leber fortzuführenden Cholestearine, welche nur bei der Gegenwart von gallensauren Alkalien in der Galle auflöslich sind.

Ferner sind die Cholate wahrscheinlich auch jene Gallenbestandteile, welche bei der Aufsaugung der Fette seitens der Darmwand noch irgend eine Aufgabe zu erfüllen haben, welche vielleicht nur darin besteht, daß durch die Cholate die Oberfläche der Epithelzellen für die Fette benetzbar wird [1]).

Uebrigens vermögen die Cholate die Fette kaum zu lösen, dagegen ziemlich leicht die in den übrigen Flüssigkeiten des Darmtraktes ganz unlöslichen Seifen der alkalischen Erden. Da sich im Darmkanal stets Kalk- und Magnesiaseifen bilden, so ist diese Fähigkeit der Cholate vielleicht auch für die Fettresorption nicht ganz bedeutungslos.

Man kann sich von dieser Eigenschaft der gallensauren Salze überzeugen, wenn man eine stark verdünnte, wäßrige Natronseifenlösung mit wenig Gypswasser oder Magnesiumsulfat fällt und hierzu eine Lösung der Cholate in Wasser oder 0,2-proz. Soda giebt. Ist die Menge der gallensauren Salze genügend, so lösen sich die Kalk- oder Magnesiaseifen, namentlich bei gelindem Erwärmen.

Maly und Emich haben beobachtet, daß Flüssigkeiten, welche ein Gemisch beider Cholate in Lösung halten, hinzugefügte native Proteïnstoffe fällen, während deren Verdauungsprodukte, die Albumosen und Peptone, sich hierbei nicht ausscheiden. Indessen scheint es gewagt, hieraus irgend welche Beziehungen der Galle zur Eiweißverdauung herleiten zu wollen. Denn diese eiweißfällende Eigenschaft kommt lediglich der Taurocholsäure zu, welche in den Gallen vieler Pflanzenfresser gänzlich fehlt [2]).

Zu welchem Zweck endlich die geringen Fett-, Lecithin- und Seifenmengen in der Galle vorhanden sind, ist nicht einzusehen.

Es wurde erwähnt, daß unter gewissen Umständen auch außerhalb der Leber Gallenpigmente aus dem Blutfarbstoff hervorgehen können.

Diese Thatsache einer lokalen Bildung von Gallenfarbstoffen aus Hämoglobin mußte die Frage berechtigt erscheinen lassen, ob nicht unter pathologischen Verhältnissen auch in der freien Blutbahn eine Umwandlung des Hämoglobins in Bilirubin möglich ist. Während man früher in der That geneigt war, gewisse Fälle von Icterus auf einen hämatogenen Ursprung zurückzuführen, ist diese Annahme zuerst durch Naunyn [3]) erschüttert worden. Dieser

---

1) Nach Heidenhain befördert die Galle den Eintritt des Fettes in die Epithelzellen, „weil sie (mit anderen Verdauungssäften) die Emulgierung der Fette begünstigt, und weil durch sie die Oberfläche der Zellen für die Fette benetzbar wird. Mehr zu behaupten, würde über die sichergestellten Erfahrungen hinausgehen.“ Heidenhain, Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut, Pflüger's Archiv, Bd. 43, 1888, S. 91.

2) Maly und Emich, Ueber das Verhalten der Gallensäuren zu Eiweiß etc., Monatshefte f. Chemie, Bd. 4, 1883, S. 89 und Bd. 6, 1885, S. 95.

3) Naunyn, Beiträge zur Lehre vom Icterus, du Bois's Archiv, 1868, S. 435.

fand in einer Reihe von Icterusfällen bei Pyämie, bei welchen die Zeichen des Abschlusses der Galle vom Darmrohr, sowohl bei der Obduktion der Leiche, als im Leben, fehlten, und die daher nicht Fälle von Resorptionsicterus zu sein schienen, im Urin Gallensäuren, welche daraus in großer Menge isoliert werden konnten. Ein derartiger Befund kann aber natürlich nur auf die Existenz eines hepatogenen (Resorptions-) Icterus bezogen werden kann. Da ferner STADELMANN[1]) auch den Icterus nach der Vergiftung mit Toluylendiamin oder Phosphor sicher als hepatogen erkannt hat und endlich die Versuche von MINKOWSKI und NAUNYN[2]) festgestellt haben, daß jener Icterus, welcher regelmäßig nach Arsenwasserstoffvergiftung beobachtet wird, bei entleberten Gänsen nicht zustande kommt, scheint die Möglichkeit eines hämatogenen Icterus überhaupt höchst zweifelhaft. In allen jenen Fällen, wo man eine Umwandelung von Blutfarbstoff in Gallenpigment außerhalb der Leber wahrgenommen hat, handelte es sich ja nicht um lebendes, sondern um abgestorbenes, dem Kreislauf entzogenes Blut.

Die pathologischen Veränderungen der Galle. Die Galle kann unter pathologischen Verhältnissen mancherlei Veränderungen erfahren. Man hat gelegentlich beobachtet, daß aus Gallenfisteln beim Menschen ein Sekret entleert wurde, welches farblos war[3]). Dasselbe enthielt alle Gallenbestandteile in normaler Menge, nur die Gallenpigmente fehlten vollkommen. Bei diesen Fällen von „pigmentärer Acholie“ ergab die Sektion regelmäßig eine fettige Degeneration der Leberzellen. Auch liegen Beobachtungen vor, wo die Cholate in der Blasengalle fast vermißt wurden[4]). Derartige Patienten litten an amyloïder Degeneration der Leber.

Kommt es durch irgend welche Vorgänge zur Verstopfung eines Astes der Gallengänge oder des Ductus cysticus, so kann das Sekret hinter der verstopften Stelle abnorme Beschaffenheit annehmen. Die spezifischen Gallenbestandteile fehlen dann oft vollkommen. Man findet in den erweiterten Gallengängen oder in der dilatierten Blase bisweilen nur das schleimige Nukleoalbumin. Unter Umständen erfüllen die Gallenblase aber auch Proteïnsubstanzen, welche sonst gar nicht in der Galle vorkommen, nämlich die Eiweißkörper des Serums oder auch Glykoproteïde, welche speziell zur Gruppe der Mucinoïde gehören. Kocht man letztere Substanzen, welche auch in fester Form gefunden worden sind[5]), mit verdünnter Schwefelsäure, so erhält man neben Pepton

---

1) STADELMANN, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 14, 1881, S. 231 und 422, Bd. 15, 1882, S. 337, Bd. 16, 1883, S. 118 und 221, Bd. 24, 1888, S. 270 und Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 43, 1888, S. 527. Vergl. auch AFANASSIEW, Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 6, 1883, S. 281.

2) MINKOWSKI und NAUNYN, Ueber den Icterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben, Archiv f. exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 21, 1886, S. 1.

3) RITTER, Farblose Galle, Journ. de l'anatom. et de la physiol., 1872, S. 181.

4) HOPPE-SEYLER, Physiologische Chemie, Bd. I, S. 317.

5) R. NEUMEISTER, Ueber eigentümliche Eiweißsubstanzen im Inhalt einer ektatischen Gallenblase, Sitzungsber. der Physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg, 1890, S. 41.

einen Körper der Kohlehydratgruppe, welcher in Alkohol löslich ist und FEHLING'sche Lösung reduziert. Solche Mucinoïde, meist in gelöstem Zustande (vergl. Paralbumin), werden auch sonst im Inhalt gewisser Cysten häufig wahrgenommen.

Ferner finden sich in der Gallenblase und in den Gallengängen, ohne daß eine Verstopfung vorzuliegen braucht, namentlich bei älteren Individuen, Konkremente, welche eine bedeutende Größe erreichen können und dann als Gallensteine bezeichnet werden. Letztere können beim Menschen bis zum Umfang eines Hühnereies anwachsen.

Die kleineren Steine kommen multipel vor und sind oft eckig und facettiert, während die meist einzeln zu findenden großen Steine eine runde oder ovale Form zeigen. Die Oberfläche der Steine ist physikalisch sehr verschieden, glatt oder rauh, ganz hell bis tief-dunkel. Je nach dem Material, welches sich am Aufbau der Steine vorwiegend beteiligt, unterscheidet man Cholestearin- und Pigmentsteine, sowie deren Mischformen [1]).

Die Cholestearinsteine sind in der menschlichen Galle bei weitem die häufigsten. Sie sollen beim Menschen 90 Proz. aller Gallensteine bilden. Ihre Farbe ist weiß oder hellgelb, ihr spez. Gewicht meist geringer, als dasjenige des Wassers. Schneidet man einen solchen Stein durch, so findet man oft einen dunklen Kern, welcher aus Bilirubinkalk besteht. Um diesen Kern befindet sich dann eine helle Cholestearinschale von strahlig-krystallinischem Gefüge.

Die Pigmentsteine finden sich seltener beim Menschen, dagegen sehr häufig in den Gallenwegen der Rinder. Sie sind gelb bis braunrot, oft kastanienfarbig. Im Gegensatz zu den Cholestearinsteinen sind die reinen Pigmentsteine gegen Druck wenig widerstandsfähig. Sie lassen sich leicht zu einem dunklen Pulver zerdrücken und sind schwerer als Wasser. Die Pigmentsteine bestehen vorwiegend aus Bilirubinkalk und aus Mineralstoffen, namentlich aus phosphorsaurem und kohlensaurem Kalk. Wenn die anorganischen Kalksalze bedeutend überwiegen, so bezeichnet man die Konkremente wohl auch als Calciumkarbonatsteine.

Außer Bilirubinkalk kommt, wenigstens beim Menschen, in den Pigmentsteinen auch Biliverdinkalk vor. Ferner hat man bisweilen eigentümliche Abkömmlinge des Bilirubins gefunden, Pigmente, welche der normalen Galle fremd sind, nämlich Bilifuscin, Biliprasin und Bilihumin [2]). Sie sind künstlich noch nicht aus Bilirubin dargestellt, dagegen zum Teil aus Leichengalle und aus gestandenem icterischem Harn. Alle diese Farbstoffe geben die GMELIN'sche Reaktion nicht.

Das Bilifuscin ($C_{32} H_{40} N_4 O_8$?) bildet kleine schwarze oder grünschwarze, metallglänzende Steine. Das in Wasser, Aether und Chloroform unlösliche Pigment wird sowohl von Alkalien, als auch von Alkohol unter Bildung einer tiefbraunen Lösung leicht aufgenommen und unterscheidet sich hierdurch vom Bilihumin, welches in allen organischen Lösungsmitteln ganz unlöslich ist und daher beim Ausziehen der Gallen-

1) Umfassende Analysen von Gallensteinen sind namentlich von RITTER ausgeführt worden, Journ. de l'anatom. et de la physiologie, 1872, S. 60 und Ref. in den Jahresberichten für Tierchemie, Bd. 2, 1872, S. 246.

2) Vergl. STAEDELER, Ueber die Farbstoffe der Galle, Vierteljahrsschr. der Naturforschenden Gesellsch. zu Zürich, 1863. HEYNSIUS und CAMPBELL, Die Oxydationsprodukte der Gallenfarbstoffe und ihre Absorptionsstreifen, Pflüger's Arch., Bd. 4, 1871, S. 504.

steine mit Chloroform, Aether und Alkohol im Rückstande bleibt. Das sogenannte Biliprasin scheint ein Gemenge von Bilifuscin und Biliverdin zu sein. Man gewinnt es beim Ausziehen mancher Gallensteine mit absolutem Alkohol als grüne Lösung, welche beim Zugeben von Ammoniak braun wird. Die alkalischen Lösungen des Bilifuscins und Biliprasins zeigen ein Absorptionsband zwischen C und D.

Weiter sind auch Gallensteine beim Menschen gefunden worden, welche nach der Extraktion mittels Alkohol und Aether an verdünnte Salzsäure einen violettbraunen Farbstoff abgaben [1]). Durch seine eigentümlich gelagerten Absorptionsstreifen gab er sich als Bilicyanin zu erkennen. Dieser wenig beständige Farbstoff wird vorübergehend bei der GMELIN'schen Reaktion beobachtet, aber unter anderem auch gewonnen durch Schütteln einer nicht zu verdünnten Bilirubinlösung in Chloroform mit tropfenweis zugefügter gelber Salpetersäure. Sobald die Lösung violett geworden ist, giebt man Weingeist hinzu, worauf eine tiefblaue Flüssigkeit entsteht [2]). Endlich soll auch Choletelin ($C_{32}H_{36}N_4O_{12}$?) in den Gallensteinen häufig vorkommen [3]), dessen Spektralerscheinungen allerdings von denen des Hydrobilirubins wohl kaum zu unterscheiden sind. Die Aehnlichkeit beider Pigmente wird noch vermehrt durch die Thatsache, daß man durch Oxydation der Gallenfarbstoffe mittels Bleisuperoxyd ein Choletelin gewinnen kann, dem auch die oben (vergl. S. 175) besprochenen grünen Fluorescenzerscheinungen des Hydrobilirubins zukommen [4]), während dies allerdings nicht gilt für das Choletelin, welches durch die Einwirkung von Salpetersäure auf Bilirubin als letztes Oxydationsproduct entsteht.

Erwähnenswert ist noch die Thatsache, daß in den Gallensteinen häufig geringe Mengen von Schwermetallen gefunden wurden, nicht nur Eisen, sondern auch Kupfer, Mangan, Zink, Arsen, Antimon und Quecksilber. Auch in diesem Befund zeigt sich die Bedeutung der Galle als Exkret. Es gelangen diese Metallspuren offenbar mit der Nahrung oder wohl auch als Medikamente zur Resorption, werden aber in der Leber festgehalten und durch die Galle eliminiert.

Ueber die Entstehung der Gallensteine lassen sich nur Vermutungen hegen. Da das Cholestearin nur durch die Cholate in Lösung gehalten wird, liegt es nahe, auf den zeitweiligen Mangel dieses Lösungsmittels die Bildung der Cholestearinsteine zu beziehen. Ebenso kann man sich auch vorstellen, daß zeitweise mehr Cholestearin durch die Leberzellen zur Ausscheidung gelangt, als die vorhandenen Cholate aufzunehmen vermögen. Die Lösung des Cholestearins soll übrigens nach HOPPE-SEYLER auch nachträglich eintreten können. Man findet nämlich häufig Cholestearinsteine, deren Oberfläche darauf hindeutet, daß an ihr eine Lösung von Cholestearin stattgefunden hat [5]).

Weiter scheinen vielleicht auch Fremdkörper, wie abgestorbene Epithelien, bei der Steinbildung eine Rolle zu spielen. Denn löst man die Gallensteine auf, so bleibt regelmäßig eine stickstoffhaltige Substanz

1) HEYNSIUS und CAMPBELL, a. a. O. S. 537.
2) R. MALY, Hermann's Handbuch der Physiologie, Bd. 5, 2, S. 164.
3) HEYNSIUS und CAMPBELL, a. a. O. S. 539.
4) STOKVIS, Centralblatt für die mediz. Wissenschaft., 1873, S. 211 und 449.
5) HOPPE-SEYLER, Physiologische Chemie, Bd. 1, S. 322.

zurück, welche aber nicht aus dem schleimigen Nukleoalbumin besteht, sondern organisiert ist.

Endlich muß angenommen werden, daß wenigstens die Pigmentsteine infolge von katarrhalischer Erkrankung der Gallenwege und damit verbundenen Stauungszuständen sich bilden können. Es wird nämlich die gestaute Galle in ihrer Zusammensetzung bald verändert, indem gewisse Stoffe des Sekretes durch Resorption verschwinden, während heterogenes Material, namentlich Kalksalze zuströmen, welche dann Fällungen von Pigmentkalk verursachen können. Diese Frage hat in neuerer Zeit durch DOCHMANN [1]) eine experimentelle Untersuchung erfahren. Er fand nämlich nach dem Verschluß des Ductus choledochus bei Hunden um so größere Kalkmengen und gleichzeitig um so geringere Natronmengen, je länger er die Galle künstlich anstaute.

Viertes Kapitel.

Die Veränderung der Nährstoffe durch die Verdauungssäfte.

Die Proteïnsubstanzen erfahren weder durch den Mundspeichel, noch durch den Succus entericus oder durch die Galle die geringsten Veränderungen. Dagegen wirkt auf dieselben der Magensaft sowie das Pankreassekret ein, da nur diese beiden Verdauungssäfte proteolytische Enzyme enthalten.

Um die Einwirkung des Magensaftes auf die Eiweißstoffe untersuchen zu können, bedarf man eines Pepsinpräparates, welches frei ist von den Produkten der Selbstverdauung der Magenschleimhaut. Sind nach mehrstündigem Stehen eines in verdünnter Salzsäure gelösten Pepsinpulvers bei 40 ° C keine Verdauungsprodukte in der Flüssigkeit nachweisbar, so ist dieselbe zu Verdauungsversuchen geeignet.

Handelt es sich dagegen um die Verdauung von Fibrin, so ist die Beschaffung einer reinen Pepsinlösung unnötig. Durch Versuche von WITTICH [2]) ist nämlich bekannt, daß der Blutfaserstoff die Fähigkeit besitzt, das Pepsin seinen Lösungen zu entziehen und sich mit dem Ferment zn imprägnieren. Als verdauendes Agens genügt deshalb hier jedes käufliche Pepsinpräparat oder ein Magensaft, welcher durch Selbstverdauung der Magenschleimhaut etwa vom Schwein in verdünnter Salzsäure gewonnen wird. Man neutralisiert genau mittels fein zerriebenen Calciumkarbonats, da hierbei keine Gefahr entsteht, daß die Flüssigkeit auch nur partiell alkalisch wird, wodurch Anteile des Pepsins schnell ihre Wirksamkeit einbüßen könnten.

Sodann wird die Flüssigkeit mit den Fibrinflocken anhaltend durchschüttelt. Man erreicht dies am bequemsten durch die wirbelnde Bewegung eines Luftstromes, welchen man mit Hilfe eines Aspirators etwa während einer Stunde durch die Flüssigkeit leitet.

In der neutralen Flüssigkeit ist eine digestive Einwirkung des Pepsins auf die Fibrinflocken ausgeschlossen. Dagegen wird das Enzym der Lösung entzogen und haftet infolge einer eigentümlichen

---

1) A. DOCHMANN, Zur Lehre von der Galle und zur Theorie der Gallensteinbildung, Jahresber. f. Tierchemie, 1891, S. 270 (Ref.).

2) v. WITTICH, Pflüger's Archiv, Bd. 5, 1872, S. 435 und 442.

Attraktion so fest an dem Faserstoff, daß es auch beim nachfolgenden gründlichen Auswaschen der Fibrinflocken auf einem Seiher sich nicht entfernen läßt. Giebt man hierauf das von Verdauungsprodukten völlig freie Fibrin in verdünnte Salzsäure, so geht es bei Körpertemperatur sehr bald in Lösung und unterliegt der peptischen Verdauung.

Man kann die Neutralisation des künstlichen Magensaftes auch unterlassen, wenn man denselben vor dem Eintragen des Fibrins durch Hineinstellen von Steinsalzstücken mit Kochsalz sättigt. Denn auch in diesem Falle kann nach dem früher Mitgeteilten die Verdauung des Fibrins durch das Pepsin nicht stattfinden.

Wie zuerst von WURTZ [1]) nachgewiesen und in neuerer Zeit besonders von A. FICK [2]) festgestellt ist, äußern diese anziehende Eigenschaft gegen das Pepsin nicht nur das Fibrin, sondern alle festen genuinen Eiweißstoffe.

An Muskelstückchen oder an gefälltem Kaseïn haftet das Pepsin ebenfalls, wenn auch die Attraktionskraft dieser Eiweißstoffe gegen das Ferment der des frischen Fibrins nachsteht. Koagulierte Eiweißstoffe zeigen diese Eigenschaft kaum, oder in sehr geringem Grade. Doch läßt sie sich zweifellos bei Würfeln aus gekochtem Eierweiß nachweisen.

Die energische Absorption des Pepsins durch das Fibrin zeigt besonders schön ein Versuch von GRÜNHAGEN [3]). Befreit man in verdünnter Salzsäure (von 0,4 Proz.) gequollene Fibrinflocken durch Abpressen von der sauren Flüssigkeit, bringt sie auf einen bei Körpertemperatur zu haltenden Glastrichter mit enger Abflußöffnung, und übergießt nur eine Stelle der Fibrinmenge mit einigen Tropfen Pepsinlösung, so findet man den Trichter nach einigen Stunden leer, indem sich allmählich das gesamte Fibrin verflüssigt. Diese Erscheinung kommt offenbar dadurch zustande, daß die gelösten Anteile im Vorbeifließen ihr Pepsin an die noch nicht gelösten Flocken abgeben.

Alle nativen echten Eiweißstoffe, falls sie nicht schon in Lösung sich befinden, erfahren, wie das Fibrin, im Magensaft zunächst eine Quellung, dann eine einfache Auflösung, welcher sich bald die Denaturierung anschließt.

Es wird also aus den zunächst gelösten Eiweißstoffen durch die Magenverdauung Syntonin gebildet, das durch Neutralisieren der Verdauungsflüssigkeit mittels Natronlauge zur Ausscheidung kommt. Man kann sich von dieser Thatsache überzeugen, wenn man die im GRÜNHAGEN'schen Versuch gewonnene Flüssigkeit möglichst bald nach dem Abfließen durch tropfenweis zugesetzte Lauge von der Säure befreit.

Dasselbe Resultat der Syntoninbildung läßt sich nach unseren früheren Ausführungen (vergl. S. 24) auch ohne Pepsin, durch die Salzsäure allein erreichen. Aber unter diesen Umständen muß sowohl die Konzentration der Säure, als auch die Einwirkungstemperatur bedeutend gesteigert werden.

---

1) A. WURTZ, Ueber die Art der Einwirkung löslicher Fermente, Comptes rendus, Bd. 93, 1881, S. 1104.

2) A. FICK, Sitzungsber. der Würzburger physik.-med. Gesellschaft, 1889, S. 23. Vergl. auch K. MANN, Ueber die Absorption der proteolytischen Enzyme durch die Eiweißkörper, Inaug.-Diss. (Würzburg 1892.

3) GRÜNHAGEN, Jahresber. d. Tierchemie, Bd. 2, 1872, S. 206.

Hieraus geht hervor, daß die fragliche Einwirkung der Salzsäure auf Eiweiß durch die Gegenwart des Pepsins wesentlich gefördert wird, so daß die Säure schon bei der geringen Konzentration von 0,2 Proz. und bei Körpertemperatur ihre denaturierende Eigenschaft entfalten kann. Nur in dieser Unterstützung der Säurewirkung ist die Bedeutung des Pepsins zu suchen. Dies ergiebt auch schon die Thatsache, daß ohne Gegenwart freier Säure das Pepsin gegen Eiweißstoffe völlig indifferent ist.

Die vor der Denaturierung zunächst erfolgende Auflösung der nativen Eiweißstoffe tritt um so mehr hervor, je schwächer die Konzentration der Salzsäure ist. Läßt man z. B. auf frische Fibrinflocken während einiger Stunden Pepsin und eine Salzsäure von 0,05—0,1 Proz. einwirken, so erhält man, nach der Entfernung des Syntonins durch Neutralisation und Filtrieren, beim Aufkochen des neutralen oder wieder gerade angesäuerten Filtrats oft ein bedeutendes Eiweißkoagulat [1]).

Im Gegensatz zu den nativen Eiweißstoffen wird koaguliertes Eiweiß im allgemeinen nicht ohne direkte Denaturierung vom Magensaft gelöst. Nur beim gekochten Eieralbumin läßt sich, bei zweckmäßiger Anordnung des Versuchs, die Bildung von einfach gelöstem, also nochmals koagulierbarem Eiweiß nachweisen.

Auch die weitere Veränderung des Syntonins durch den Magensaft weicht nicht von derjenigen ab, wie sie siedende Mineralsäuren von stärkerer Konzentration allein zu wege bringen (vergl. S. 74). Es folgt nämlich der Denaturierung eine successive Spaltung des Eiweißmoleküls unter Hydratation.

Die zunächst entstehenden Spaltungsprodukte des Syntonins werden als Albumosen bezeichnet. Sie bilden eine eigentümliche Gruppe von Proteïnsubstanzen, welche bei andauernder Einwirkung des Magensaftes einer weiteren Spaltung unterliegen. Es entstehen so aus den Albumosen die Peptone, welche ebenfalls noch den allgemeinen Charakter der Proteïnsubstanzen tragen.

Mit dieser Peptonisierung der Eiweißstoffe schließt die Wirkung der Magenverdauung ab.

Bei der hydrolytischen Spaltung der Eiweißstoffe durch längeres Kochen mit verdünnten Mineralsäuren oder Laugen, ferner durch anhaltende Einwirkung gespannter Wasserdämpfe von 200°, aber auch teilweise bei der Pankreasverdauung, geht diese Zersetzung über die Peptonbildung hinaus. Die Endprodukte sind hier, wie schon früher ausgeführt wurde, gewisse Amidosäuren, welche durch sehr starke Schwefelsäure noch eine weitere Zersetzung in Phenole, aromatische Oxysäuren, Furfurol und andere Produkte erfahren können.

Die Differenzierung der Verdauungsprodukte der Eiweißstoffe in die Albumosen und die Peptone, ist erst in den letzten Jahren von Kühne und Chittenden [2]) endgiltig durch-

1) Hasebroek, Ueber erste Produkte der Magenverdauung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 348. Vergl. auch R. Neumeister, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 9, 1890, S. 310.

2) Kühne und Chittenden, Ueber die nächsten Spaltungsprodukte der Eiweißkörper, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 1, 1883, S. 159; Ueber Albumosen, ebendas. Bd. 2, 1884, S. 11; Ueber die Peptone, ebendas. Bd. 4, 1886, S. 423. W. Kühne, Albumosen und Peptone, Verhandl. des

geführt worden. Die Bezeichnungen von Substanzen, welche sich auf ältere Scheidungs- und Einteilungsprinzipien der Verdauungsprodukte beziehen, können hier übergangen werden, da sie nur eine historische Bedeutung besitzen.

Erwähnt sei hier nur, daß in älteren Abhandlungen oft die Gesamtheit aller durch den Magensaft gelösten Stoffe als Peptone zusammengefaßt wird. MEISSNER [1]) trennte das durch Neutralisation abscheidbare Syntonin von den übrigen Produkten und bezeichnete es als Parapepton.

Die Albumosen [2]), welche früher wohl auch Propeptone genannt wurden, stehen erklärlicherweise in ihrem chemischen Verhalten den Eiweißstoffen näher, als die durch weitere Spaltung entstandenen Peptone.

Denn die Albumosen lassen sich gleich den Eiweißstoffen aus ihren wässerigen Lösungen aussalzen, besonders auch durch Ammoniumsulfat [3]). Ferner sind die Albumosen zwar nicht gänzlich von der Dialyse ausgeschlossen wie die Eiweißstoffe, aber ihr Diffusionsvermögen ist gering [4]). Im reinen Zustande bilden sie, gleich den Eiweißstoffen, lockere, luftbeständige, amorphe Pulver.

Dagegen weichen die Albumosen in einem wesentlichen Punkte von den Eiweißstoffen ab: sie lassen sich weder durch Aufkochen ihrer neutralen oder angesäuerten wäßrigen Lösungen, noch durch beliebig lange Alkoholeinwirkung koagulieren, wiewohl sie, gleich den Eiweißstoffen, durch Alkohol fällbar sind.

Die Albumosen sind im allgemeinen viel leichter löslich, als die Eiweißstoffe. Die meisten nativen Albumosen lösen sich in reinem Wasser, während manche allerdings hierzu der gleichzeitigen Gegenwart von Neutralsalzen bedürfen. Von schwach sauren oder alkalischen Flüssigkeiten werden sämtliche Albumosen, welche bei der Magenverdauung entstehen, leicht aufgenommen.

Viele Fällungsreaktionen der Eiweißstoffe, namentlich die mittels Salpetersäure, Essigsäure und Ferrocyankalium, Sublimat, Phosphorwolframsäure bei Gegenwart von Salzsäure, sowie Gerbsäure, Pikrinsäure, Trichloressigsäure und endlich Jodquecksilberjodkalium bei Gegenwart von Salzsäure sind auch für die Albumosen giltig. Doch gelingt im allgemeinen die Fällung der letzteren, entsprechend der leichteren Löslichkeit dieser Verdauungsprodukte, schwieriger, als diejenige der Eiweißkörper.

Die Fällung der Albumosen erfordert meist eine stärkere Konzentration der Lösung und ist auch von der Temperatur abhängig. Letztere Eigentümlichkeit wird benutzt, um die Gegenwart von Albumosen nachzuweisen.

Naturhist. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 3, 1885, S. 286; Erfahrungen über Albumosen und Peptone, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1893, S. 1. Vergl. auch E. SALKOWSKI, Ueber den Begriff des Peptons und die Hemialbumose KÜHNE's, Virchow's Archiv, Bd. 81, 1880, S. 557.

1) MEISSNER, Zeitschr. f. ration. Med., III. Reihe, Bd. 7, 1859, S. 1.

2) Um das Verhalten der Albumosen zu studieren, kann man das käufliche sog. „Peptonum siccum“ von WITTE in Rostock benutzen. Man verwende ein Präparat, dessen neutrale Lösung durch Sättigung mit Kochsalz, sowie namentlich auch durch Eingießen in viel Wasser stark gefällt wird, da nur derartige Präparate sämtliche Albumosen enthalten.

3) J. WENZ, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 4, 1886, S. 11.

4) Vergl. W. KÜHNE, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 11, 1893, S. 20.

Setzt man zu einer Eiweißlösung Salpetersäure, solange noch der entstehende Niederschlag sich vermehrt, und kocht, so erhält man keine Lösung, sondern nur ein gelbes Koagulat. Eine durch Salpetersäure hervorgerufene Albumosenfällung dagegen löst sich in der Siedehitze vollkommen, um beim Abkühlen der Flüssigkeit wieder aufzutreten.

Ferner werden die durch Salpetersäure erhaltenen Albumosefällungen auch in der Kälte im geringen Ueberschuß des Fällungsmittels unter allen Umständen sehr leicht gelöst, was bei den Eiweißstoffen so vollkommen nie der Fall ist. Und zwar lösen sich letztere in überschüssiger kalter Salpetersäure um so unvollständiger, je mehr die Flüssigkeit gleichzeitig Salze enthält.

Ganz ähnlich, wie durch Salpetersäure, werden die Albumosen durch Zugeben von Essigsäure und viel Kochsalz zu ihren Lösungen erkannt. Versetzt man eiweißhaltige Flüssigkeiten mit dem gleichen Volumen konzentrierter Kochsalzlösung und säuert hierauf mit Essigsäure an, so entsteht nach einem gewissen Säurezusatz eine Eiweißfällung, die sich beim Aufkochen meist verstärkt, auf keinen Fall vermindert. Ebenso verhalten sich zunächst die Albumosen. Aber die in der Kälte eingetretene Fällung löst sich beim Kochen direkt oder nach dem Zugeben von wenig Wasser, um beim Abkühlen der Flüssigkeit wiederzukehren. Doch ist hierbei zu bemerken, daß gewisse Albumosen bestimmter Eiweißstoffe durch Salpetersäure oder Essigsäure überhaupt nur dann gefällt werden, wenn zugleich Kochsalz bis zur Sättigung in ihre Lösungen eingetragen wird [1]).

Durch die Spaltung des Eiweißmoleküls entstehen aus dem Syntonin zunächst zwei verschiedene Albumosen, die Protalbumose und die Heteroalbumose, welche man als primäre Albumosen zusammenfaßt [2]).

Von diesen primären Albumosen ist die Protalbumose in reinem Wasser löslich, die Heteroalbumose dagegen nur bei gleichzeitiger Gegenwart von Salzen.

Letzere fällt daher, ähnlich den Globulinen, durch Eingießen ihrer neutralen Lösungen in viel Wasser teilweise aus und läßt sich dann durch Zugeben von Kochsalz, oder aber auch von wenig Essigsäure oder Soda, wieder in Lösung bringen. Eine Trennung der Heteroalbumose von der Protalbumose ist demnach durch die Dialyse ermöglicht.

Durch längeres Stehen unter Wasser oder durch Trocknen erleidet die Heteroalbumose oft eine Art Denaturierung, indem sie dadurch für neutrale Flüssigkeiten unlöslich wird. Man bezeichnet sie in dieser Modifikation als Dysalbumose. Durch Auflösung in verdünnten Säuren oder Soda wird die Dysalbumose in Heteroalbumose zurückverwandelt, aber stets nur teilweise, denn beim nachfolgenden Neutralisieren fällt immer ein Teil der unverändert gebliebenen Substanz als unlösliche Dysalbumose wieder aus, auch wenn genügend Neutralsalze zu ihrer Lösung in der Flüssigkeit vorhanden sind.

---

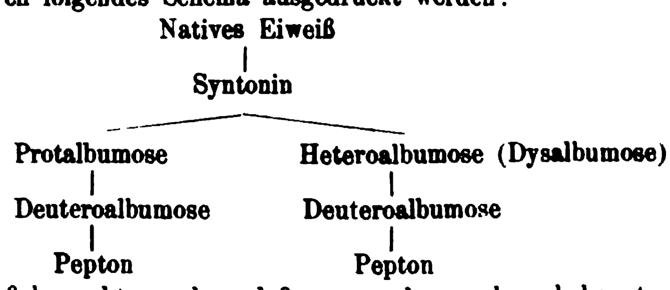
1) Vergl. R. Neumeister, Ueber die Reaktionen der Albumosen und Peptone, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 335 und 337.

2) R. Neumeister, Zur Kenntnis der Albumosen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 381, und Bemerkungen zur Chemie der Albumosen und Peptone, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 267. Chittenden und Hartwell, The relative formation of proteoses and peptones in gastric digestion, Journ. of Physiol., Bd. 12, 1890, S. 12.

Aus jeder der beiden primären Albumosen bildet sich in der weiteren Folge der Magenverdauung je eine Deuteroalbumose, welche unter einander nur unwesentliche Differenzen zeigen.

Erst diese Deuteroalbumosen werden durch weitere Spaltung in Peptone übergeführt, welche gegen Fällungen, soweit bekannt, ein gleichartiges Verhalten zeigen.

Das Verhältnis dieser verschiedenen Verdauungsprodukte zu einander kann durch folgendes Schema ausgedrückt werden:



Hierbei muß bemerkt werden, daß wegen der noch unbekannten Molekulargröße der Albumosen [1]) und Peptone sich nicht sagen läßt, wie viel Deuteroalbumosen aus jeder primären Albumose und wie viel Peptonmoleküle aus jeder Deuteroalbumose hervorgehen.

Die Peptone der Magenverdauung werden von Kühne Amphopeptone genannt, eine Bezeichnung, welche aus deren Verhalten gegen die Trypsinverdauung eine Erklärung findet.

Da ganz allgemein mit dem Vorschreiten der Verdauung die Wirkung der Fällungsmittel abgeschwächt wird, so erscheinen auch die Deuteroalbumosen gegenüber den primären Albumosen schwerer fällbar. Dies zeigen besonders folgende Reaktionen:

Durch Sättigung ihrer neutralen Lösungen mit Kochsalz lassen sich die primären Albumosen aussalzen, wenn auch diese Ausscheidung keine vollkommene ist. Die neutralen Lösungen der Deuteroalbumosen dagegen bleiben vollkommen klar, wenn man sie mit Kochsalz sättigt. Eine Ausscheidung erfolgt erst beim gleichzeitigen Zusatz einer Säure.

Salpetersäure fällt die Protalbumose, wenigstens aus konzentrierten Lösungen, auch ohne Gegenwart von Salz. Ebenso wie Protalbumose verhält sich die Heteroalbumose, wenn man von derselben eine konzentrierte, salzfreie Lösung in verdünnter Salz- oder Essigsäure bereitet; die Deuteroalbumosen dagegen werden, selbst in konzentrierter salzfreier Lösung, durch Salpetersäure nicht getrübt. Zu ihrer Fällung ist die gleichzeitige Gegenwart von Salzen unbedingt erforderlich, und selbst dann erfolgt eine Fällung nur aus ziemlich konzentrierten Lösungen.

Ferrocyankalium und Essigsäure, überschüssige Pikrinsäure, sowie neutrale Kupfersulfatlösung fällen die primären Albumosen kaum schwieriger, wie die Eiweißkörper; die Deuteroalbumosen dagegen werden aus verdünnteren essigsauren Lösungen durch Ferrocyankalium erst nach längerem Stehen teilweise gefällt, auch Pikrinsäure verlangt nicht allzu

1) Aus dem Verhalten der Albnmosen bei der Dialyse scheint hervorzugehen, daß die Heteroalbumose ein bedeutend größeres Molekül besitzt als die Protalbumose. Letztere diffundiert sogar schneller als das Gemisch der Deuteroalbumosen. Vergl. W. Kühne, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1893, S. 22.

verdünnte Lösungen, während Kupfersulfat völlig reine Deuteroalbumoselösungen nicht zu trüben vermag[1]).

Will man in einem Albumosengemisch die Deuteroalbumosen von den primären trennen, so salzt man letztere, soweit dies möglich ist, aus der gemeinschaftlichen neutralen, wäßrigen Lösung durch Kochsalz aus, filtriert und setzt so lange mit Kochsalz gesättigte Essigsäure zum salzgesättigten Filtrat, als noch ein Niederschlag entsteht. Diese Fällung ist ein Gemisch von primären und Deuteroalbumosen, weil durch die Essigsäure, bei gleichzeitiger Kochsalzsättigung, zwar der noch in Lösung gebliebene Rest der primären Albumosen nunmehr vollkommen, aber auch zugleich ein gewisser Anteil der Deuteroalbumosen gefällt wird.

Ein weiterer Anteil der Deuteroalbumosen bleibt stets in der sauren Lösung, welche, nach der Filtration, von der Essigsäure und dem Kochsalz durch Dialyse befreit wird. Nach der Konzentration der wäßrigen Flüssigkeit werden die Deuteroalbumosen aus derselben durch Alkohol gefällt und getrocknet.

Zur Isolierung und Reindarstellung der beiden primären Albumosen wird die kochsalzhaltige gemeinschaftliche Fällung derselben durch Zugabe von Wasser in Lösung gebracht und die Flüssigkeit gegen die Wasserleitung dialysiert. Ist alles Kochsalz aus dem Dialysator verschwunden, so ist auch die Ausfällung der in Wasser unlöslichen Heteroalbumose vollendet. Sie wird von der Protalbumose durch Filtration getrennt und nach dem Auswaschen mit Wasser durch Eingeben in absoluten Alkohol entwässert und getrocknet.

Die Peptone sind im allgemeinen noch viel leichter löslich, als die Albumosen. Mit letzteren teilen sie die Eigenschaft, weder durch Alkoholeinwirkung, noch in ihren wäßrigen Lösungen durch Siedehitze koaguliert zu werden. Sie sind wie die Albumosen optisch aktiv, und zwar linksdrehend.

Ferner vereinigen sich die Peptone, gleich ihren Muttersubstanzen, den Albumosen und den Eiweißstoffen, einerseits mit Basen, andererseits aber auch mit Säuren, zu salzähnlichen Verbindungen. Von diesen sind nach den Untersuchungen von C. Paal die Säure-Salze, im Gegensatz zu den freien Peptonen, zum Teil wenigstens in absolutem Methylalkohol auflöslich[2]).

Die Peptone unterscheiden sich von den Albumosen besonders durch physikalische Eigenschaften.

Namentlich zeigen ihre Lösungen eine völlige Indifferenz gegen eine Sättigung mit irgend welchen Neutralsalzen. Selbst Ammoniumsulfat, welches in dieser Beziehung als universell zu betrachten ist, indem es alle Proteïnsubstanzen mit Einschluß der Albumosen zur Fällung bringt, läßt albumosenfreie Peptonlösungen bei jeder Reaktion unverändert.

Es ist der Einwurf gemacht worden, daß die Differenzierung der Eiweißverdauungsprodukte in Albumosen und in Peptone nicht genügend begründet sei, weil das verschiedenartige Verhalten derselben gegen ein einzelnes Salz, nämlich das Ammoniumsulfat, nicht ausschlaggebend sein könne. Hiergegen muß bemerkt werden, daß diese Indifferenz gegen

---

1) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 384 und 400. Kühne und Chittenden, ebendas. Bd. 7, 1889, S. 364.

2) C. Paal, Berichte der Deutsch. chem. Gesellsch. 1892, S. 1225.

das Ammoniumsulfat nur der Ausdruck ist für eine allgemeine, sehr bedeutsame physikalische Erscheinung, welche die Peptone den Albumosen gegenüber ebenso charakterisiert, wie die Dextrine gegenüber den Zuckern.

Sodann vermögen die Peptone, im Vergleich zu den Albumosen, ziemlich leicht zu diffundieren, was darauf hinweist, daß sie kleinere Moleküle als jene besitzen. Das endosmotische Aequivalent der Peptone ist erst in neuerer Zeit durch KÜHNE [1]) bestimmt worden, denn die älteren Angaben hierüber von FUNKE [2]) beziehen sich auf ein Gemisch von Albumosen und Peptonen. Sehr bedeutend ist die Diffusionsgeschwindigkeit der Peptone nicht. KÜHNE fand sie mehr als viermal so gering, als diejenige des Traubenzuckers.

Im reinen Zustande bilden die Peptone honiggelbe, ungemein hygroskopische, amorphe Pulver, von ekelhaft bitterem Geschmack, welche an der Luft Wasser aufnehmen und zu einer harzartigen Masse zerfließen. Im völlig trockenen Zustande zischen sie auf wie Phosphorsäureanhydrid, wenn man sie mit wenig Wasser benetzt, und lösen sich unter beträchtlicher Wärmeentwickelung.

Bei weitem die meisten Fällungsreagentien der Eiweißkörper und der Albumosen, wie Salpetersäure mit oder ohne Kochsalz, sowie Essigsäure und Ferrocyankalium, ferner überschüssige Pikrinsäure, Trichloressigsäure [3]) oder Jodquecksilberjodkalium und Salzsäure, sind gegen die Peptone unwirksam. Sie werden nur gefällt durch absoluten Alkohol, ferner aus neutraler Lösung durch Gerbsäure, um sich im großen Ueberschuß derselben zu lösen, durch Phosphorwolframsäure (Phosphormolybdänsäure) und durch Sublimat. Aber letzteres Fällungsmittel hat insofern keine praktische Bedeutung, als es bei genügender Gegenwart von Neutralsalzen völlig versagt.

Die angegebenen Reaktionen der Albumosen beziehen sich zunächst nur auf die Albumosen des Fibrins. Doch hat sich in der Folge ergeben, daß alle echten Eiweißstoffe, sowohl tierischer, als pflanzlicher Herkunft, bei der künstlichen Verdauung ganz entsprechende Produkte wie das Fibrin liefern, welche CHITTENDEN [4]), im Gegensatz zu den Verdauungsprodukten der Albuminoïde, als Proteosen zusammenfaßt.

So liefert das pflanzliche, krystallisierende Vitellin [5]) bei der Pepsinverdauung zunächst zwei primäre Vitellosen, welche als Proto- und Heterovitellose unterschieden werden. Diese werden dann weiter in Deuterovitellosen und endlich in Peptone übergeführt. Die bei den

---

1) W. KÜHNE, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1893, S. 23.

2) FUNKE, Das endosmotische Verhalten der Peptone, Virchow's Arch., Bd. 13, 1858, S. 449.

3) Daß durch Trichloressigsäure auch manche native Eiweißstoffe nicht gefällt werden, wurde bereits S. 31 bemerkt. Auch die Fällungen sämtlicher Albumosen durch diese Säure sind bei jeder Konzentration unvollkommene.

4) CHITTENDEN und HARTWELL, a. a. O. Vergl. auch CHITTENDEN und HART, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 388.

5) R. NEUMEISTER, Ueber Vitellosen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 402. CHITTENDEN und HARTWELL, Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, S. 435.

Albumosen des Fibrins (Fibrinosen) gefundenen Beziehungen zu einander haben also ganz allgemeine Giltigkeit.

Die Albumosen der Globuline [1]) werden speziell als Globulosen, die des Myosins [2]) als Myosinosen bezeichnet. Alle diese Stoffe zeigen von den entsprechenden des Fibrins nur unwesentliche Abweichungen, welche sich auf die spezifische Drehung des polarisierten Lichtes sowie auf einzelne Fällungsreaktionen beziehen. So werden, wie bereits angedeutet wurde, die Deuterovitellose und die Deuteromyosinose durch Salpetersäure oder Essigsäure erst gefällt, wenn man in ihre Lösungen Kochsalz bis zur Sättigung einträgt, während bei den Deuterofibrinosen hierzu nur die Gegenwart einer mäßigen Menge von Salz erforderlich ist.

Bemerkenswert erscheint, daß auch die eigentlichen Albumine, wie zum Beispiel das Eieralbumin [3]), Heteroalbumosen liefern, welche nur bei Gegenwart von Salzen in sauren oder alkalischen Flüssigkeiten löslich sind, während für die Lösung der Muttersubstanzen reines Wasser genügt. Es ist dies eine Ausnahme von der allgemeinen Beobachtung, daß die Verdauungsprodukte mit dem Fortschreiten der Hydratation löslicher werden. Doch kommt diese Unlöslichkeit der Heteroalbumose im Darmkanal nicht in Betracht, da hier ja stets salzhaltige, saure oder alkalische Flüssigkeiten vorhanden sind.

Die quantitative Zusammensetzung der Albumosen sowohl, wie der Peptone, weicht nicht durchweg ab von derjenigen der Eiweißstoffe, woraus hervorgeht, daß die Wasseraufnahme bei der hydrolytischen Spaltung, im Verhältnis zur Größe des Eiweismoleküls, nur eine geringe sein kann.

Dennoch läßt sich bei mehreren Eiweißstoffen nachweisen, daß die Albumosenbildung in der That unter einer Wasseraufnahme erfolgt. Es liegen eine große Reihe sorgfältiger Analysen von Kühne und Chittenden [4]) vor, aus welchen diese Verhältnisse deutlich hervorgehen. Auch zwischen den primären und Deuteroalbumosen kann die Differenz im Kohlenstoffgehalt bis über 1 Proz. betragen.

Daß bei der Eiweißverdauung eine Wasseraufnahme stattfindet, darauf deutet auch der Befund hin, daß beim Erhitzen von Deuteroalbumosen auf 150° zunächst wieder primäre Albumosen, dann aber syntoninartige Substanzen gewonnen werden, welche sich namentlich gegen Salpetersäure wie echte Eiweißkörper verhalten [5]). In Betreff der Peptone liegen entsprechende Beobachtungen vor [6]).

---

1) Kühne und Chittenden, Globulin und Globulosen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 409.

2) Kühne und Chittenden, Myosin und Myosinosen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 358.

3) Chittenden und Percy Bolton, Eieralbumin und dessen Albumosen, New Hawen, 1887. Ref. i. d. Ber. d. Deutsch. chem. Ges., 1888, Heft 10, S. 447.

4) Vergl. außer den bereits angeführten Abhandlungen auch Chittenden und Goodwin, Ueber Myosinpeptone, Journ. of Physiol., Bd. 12, 1891, I, S. 34.

5) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 394.

6) Henninger, Comptes rendus, Bd. 86, S. 1464, Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 2, 1878, S. 206, W. Kühne, Verhandl. des Naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 3, S. 291.

Weiter hat DANILEWSKI [1]) gezeigt, daß bei der Eiweißverdauung das Gewicht der völlig getrockneten Verdauungsprodukte gegenüber den ebenso behandelten Muttersubstanzen zweifellos zunimmt, während dagegen die Verbrennungswärme der Albumosen und Peptone wesentlich geringer ist, als diejenige der Eiweißstoffe, aus denen sie sich bilden.

Eine successive Veränderung der Eiweißstoffe läßt sich auch durch überhitzten Wasserdampf bewirken, welche den Verdauungsprozessen insofern entspricht, als sie ebenfalls zur Bildung von Peptonen führt, die schließlich bei der andauernden Einwirkung hochgespannter Dämpfe in die gewöhnlichen Amidosäuren zerfallen [2]).

Hierbei entsteht nicht nur aus Fibrin, sondern auch aus dem krystallinischen Vitellin und allen anderen Eiweißstoffen zunächst eine eigentümliche Proteïnsubstanz, welche in ihren Eigenschaften zwischen den primären Albumosen und den Eiweißstoffen steht, indem sie zwar nicht beim Kochen ihrer wäßrigen Lösung koaguliert, dagegen in ihrem Verhalten gegen die gewöhnlichen Fällungsreagentien sich den nativen Eiweißstoffen nähert [3]).

Bei weiterer Hydratation liefert diese Substanz, mit Bezug auf ihre Entstehung durch überhitzten Wasserdampf Atmidalbumin genannt, eine echte Albumose, welche aber irgend einer Albumose der natürlichen Verdauungsvorgänge nicht entspricht. Sie wird als Atmidalbumose bezeichnet.

Sowohl das Atmidalbumin, als auch die Atmidalbumose werden aus ihren Lösungen durch verdünnte Säuren gefällt, wodurch sie sich von allen Albumosen der Magenverdauung unterscheiden.

Da beide Stoffe beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure gewöhnliche Deuteroalbumosen entstehen lassen, scheinen sie größere Moleküle als letztere zu besitzen.

Das Atmidalbumin ist wahrscheinlich ohne Spaltung hydratisiertes Eiweiß. Aus diesem geht die Atmidalbumose durch einen Zerfall des Moleküls hervor, welcher aber durch den heißen Wasserdampf in anderer Weise erfolgt, als bei den natürlichen Verdauungsvorgängen.

Stoffe von dem gleichen Verhalten wie das Atmidalbumin und die Atmidalbumose bilden sich eigentümlicherweise auch bei der Einwirkung des pflanzlichen Papayotins auf die Eiweißkörper. Diese Produkte werden in neuerer Zeit zu diätetischen Zwecken durch künstliche Papayotinverdauung von Fleisch im Großen dargestellt [4]). Man darf hierbei das Ferment nicht unbegrenzt lange auf die Eiweißstoffe einwirken lassen,

1) A. DANILEWSKI, Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1881, No. 26 und 27 sowie Pflüger's Arch., Bd. 36, 1885, S. 245.

2) LUBAVIN, Hoppe-Seyler's mediz.-chem. Untersuch., 1871, S. 480, und KRUKENBERG, Ueber den chemischen Bau der Eiweißstoffe, Sitzungsber. d. Jenaischen Ges. für Medizin und Naturwissensch., 1886.

3) R. NEUMEISTER, Ueber die nächste Einwirkung gespannter Wasserdämpfe auf Proteïne und über eine Gruppe eigentümlicher Eiweißkörper und Albumosen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 57.

4) J. MUNK, Ueber den Nährwert des Fleichpeptons von ANTWEILER, Therapeutische Monatshefte, 1888, S. 276.

da es gleich dem Trypsin seine Wirkung nicht mit der Bildung der Peptone abschließt, sondern letztere weiter in Amidosäuren zersetzt[1].

Die Spaltung der Eiweißstoffe durch die Magenverdauung sowie durch die Einwirkung des gespannten Wasserdämpfe erfolgt in der Weise, daß die Verdauungsprodukte noch alle näheren Atomkomplexe ihrer Muttersubstanzen enthalten. Denn beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure liefern sämtliche Albumosen und Peptone sowohl Leucin, als auch Tyrosin. Dementsprechend geben diese Substanzen auch alle Farbenreaktionen der natürlichen Eiweißstoffe, meist sogar noch ausgeprägter als letztere.

Beim Anstellen der Biuretprobe entsteht bereits in der Kälte eine schöne Purpurfärbung, während die Eiweißstoffe unter diesen Umständen mehr einen violetten Farbenton liefern, der erst beim Erwärmen in Purpur übergeht[2].

Beim Erhitzen der Albumosen und Peptone mit Millon's Reagens erhält man prachtvoll rot gefärbte Flüssigkeiten, ähnlich wie dies beim Tyrosin der Fall ist.

Daß endlich den Albumosen und Peptonen der natürlichen Verdauungsvorgange auch der leicht abspaltbare Schwefel der nativen Eiweißkörper nicht fehlt, beweist die Schwarzfärbung dieser Stoffe beim Kochen mit Natronlauge und Bleisalzen. Dagegen enthalten das Atmidalbumin und die Atmidalbumose keinen leicht eliminierbaren Schwefel, weil derselbe als Schwefelwasserstoff während der Einwirkung der gespannten Wasserdämpfe entweicht.

Um die einzelnen Produkte einer künstlichen Magenverdauung nachzuweisen, kann man, wie folgt, verfahren:

Neutralisieren mit verdünnter Natronlauge: Ausscheidung des Syntonins.

Aeußerst schwaches Ansäuern des Filtrates mittels einiger Tropfen sehr stark verdünnter Essigsäure, Zugeben des gleichen Volumens gesättigter Kochsalzlösung und Aufkochen: Koagulation des einfach gelösten Eiweißes, das nach dem Erkalten der Flüssigkeit ebenfalls durch Filtration entfernt wird.

Sind Albumosen in nicht zu geringer Menge vorhanden, so giebt eine Probe der nunmehr eiweißfreien Lösung beim tropfenweisen Hinzufügen von Salpetersäure eine Fällung, welche sich beim Kochen direkt, oder nach dem Zugeben von wenig Wasser, auflöst, um beim Abkühlen wiederzukehren. Die Salpetersäure kann bei dieser Reaktion auch durch einen weiteren Essigsäurezusatz ersetzt werden. Handelt es sich aber um die Deuteroalbumosen des Eieralbumins, Vitellins oder Myosins, so versagt diese Probe gänzlich, und man erhält nur eine Fällung, wenn man die essig- oder salpetersauren Lösungen mit Kochsalz völlig sättigt.

Die Bildung eines Niederschlages beim Hineinstellen von Steinsalzstücken in eine Probe der eiweißfreien neutralen Verdauungslösung beweist, daß primäre Albumosen in derselben vorhanden sind.

---

1) Sidney Martin, The nature of Papaïn and its action on vegetable proteïd, Journ. of Physiol., Bd. 6, 1885, S. 336.

2) Vergl. S. 31 sowie: R. Neumeister, Ueber die Reaktionen der Albumosen und Peptone, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 324.

Zur Isolierung der Albumosen sättigt man die angesäuerten Flüssigkeiten mit gepulvertem Ammoniumsulfat in Substanz. Hierdurch werden die Albumosen im wesentlichen ausgesalzen, wenn auch nicht vollkommen, da ein wenig von jener Deuteroalbumose gelöst bleibt, welche aus der Protalbumose hervorgeht.

Die abfiltrierte, gesättigte Ammoniumsulfatlösung enthält endlich die Produkte der fortgeschrittensten Verdauung, das Amphopepton und etwas Deuteroalbumose.

Der Nachweis dieser Produkte geschieht mit voller Sicherheit allein durch die Biuretreaktion. Zur Anstellung derselben ist möglichst konzentrierte Natronlauge unter Abkühlung des Glases zur Flüssigkeit zu geben, bis alles Ammoniumsulfat in Natronsulfat übergeführt und ein geringer Ueberschuß an Lauge vorhanden ist. Nach dem Absitzen des sich teilweise ausscheidenden Natronsulfats fügt man verdünnte Kupferlösung (2 Proz.) tropfenweise zur Flüssigkeit.

Ferner kann man die Peptone aus der genau neutralisierten und mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnten Lösung durch vorsichtigen Zusatz von Gerbsäure ausfällen.

Will man das Magenpepton darstellen, so empfiehlt es sich nicht, die Albumosen in der oben angegebenen Weise aus der Verdauungslösung auszusalzen. Denn das saure salzgesättigte Filtrat enthält ja neben dem Pepton noch Albumosenreste, welche sich, wie KÜHNE gefunden hat, nur bei alkalischer Reaktion der Flüssigkeit aussalzen lassen.

Zur Abscheidung der Albumosen ist es also notwendig, die aussalzende Eigenschaft des Ammoniumsulfats sowohl bei saurer, als auch bei alkalischer Reaktion zur Wirkung zu bringen.

Nach den Erfahrungen von KÜHNE [1]) hat sich folgende Methode als zweckmäßig herausgestellt:

„Die hinreichend verdünnte, von Albuminaten und koagulabelen Stoffen befreite Verdauungslösung wird zuerst bei nahezu neutraler Reaktion in der Siedehitze mit Ammonsulfat gesättigt, nach dem Abkühlen von den Salz- und Albumosenausscheidungen getrennt, wieder erhitzt, nach begonnenem Sieden mit Ammoniak und Ammoniumkarbonat kräftig alkalisch gemacht, von neuem in der Hitze mit dem Sulfat gesättigt, nach dem Abkühlen von der zweiten Albumosenausscheidung abfiltriert, zum dritten Male erhitzt, bis der Geruch nach Ammoniak verschwunden ist, nochmals mit dem Salze heiß gesättigt und nunmehr mit Essigsäure deutlich angesäuert, worauf eine dritte Albumosenfällung hauptsächlich während des Abkühlens erfolgt.“

Zur Entfernung des Salzes wird die Flüssigkeit durch heftiges Sieden unter Umrühren eingedampft, die konzentrierte Lösung von den Krystallen abgesaugt und mit $^1/_5$ Vol. Alkohol versetzt. „Die von der neuen Salzmasse abgesogene trübe Flüssigkeit scheidet sich alsbald in eine obere alkoholreichere und eine untere salzreiche Schicht. Indem man die letztere wieder mit Alkohol bis zur beginnenden Salzfällung behandelt und so fortfährt an den mit dem Scheidetrichter zu trennenden Schichten, bleibt endlich nur ein geringer Rest schwerer salzreicher Lösung übrig. Die leichteren alkoholreichen Schichten vereinigt, enthalten relativ wenig Ammonsulfat neben reichlich Pepton und lassen,

---

1) W. KÜHNE, Erfahrungen über Albumosen und Peptone, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 11, 1893, S. 2—4 und 10.

in eine Kältemischung gestellt, noch einen guten Teil Salz auskrystallisieren. Was nun übrig bleibt, wird durch Kochen vom Alkohol und durch weiteres Sieden mit entsprechenden Mengen Bariumkarbonats vom Sulfat befreit". Vom schwefelsauren und kohlensauren Baryt wird abfiltriert und im Filtrat durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure der überschüssige Baryt entfernt. Giebt eine filtrierte Probe der Flüssigkeit weder mit Schwefelsäure, noch mit Chlorbarium eine Trübung, so ist die Operation beendet. Man gießt nunmehr die auf dem Wasserbade stark konzentrierte und ammoniakfrei gewordene Peptonlösung in absoluten Alkohol, wäscht den Niederschlag mit letzterem aus und trocknet das Pepton im Vacuum über Schwefelsäure.

Abweichend von den bisher betrachteten Verdauungsvorgängen gestaltet sich die Einwirkung des Magensaftes auf das Kaseïn, einen Bestandteil der Milch, welcher zur Gruppe der Nukleoalbumine gehört. Bevor nämlich die Pepsinverdauung auf dieses Proteïd einwirkt, erfährt es eine eigentümliche Veränderung im Magensaft.

Das Kaseïn ist in der Milch als neutrales Kalksalz gelöst. Da die freien Nukleoalbumine in Wasser und in verdünnten Säuren unlöslich sind, wird auch das Kaseïn durch den Magensaft gefällt werden müssen, falls Salzsäure daselbst in genügender Menge vorhanden ist, um den Kaseïnkalk zu zersetzen.

Das Kaseïn zeigt nach den Untersuchungen von Söldner [1]) den Charakter einer mehrbasischen Säure, und so entsteht durch die Salzsäure des Magensaftes neben Calciumchlorid zunächst löslicher, saurer Kaseïnkalk, erst dann, beim Zutritt von mehr Salzsäure, freies, unlösliches Kaseïn.

Aber abgesehen von dieser Ausfällung durch die Entziehung seiner Base, wird das Kaseïn auch im Magensaft unlöslich, wenn keine freie Säure zu seiner Abscheidung aus der Kalkverbindung disponibel ist. Selbst bei schwach alkalischer Reaktion des Mageninhalts besitzt der Magensaft die Fähigkeit, das Kaseïn durch Gerinnung in den festen Aggregatzustand überzuführen.

Diese Gerinnung des Kaseïns wird durch die zersetzende Einwirkung des Labenzyms durchgeführt, dessen Wirksamkeit bei jeder Reaktion zustande kommt.

Durch die Vermittlung des Labs wird nach Untersuchungen von Hammarsten [2]) der lösliche Kaseïnkalk durch Hydrolyse gespalten, und es entstehen aus ihm zwei, zunächst ebenfalls lösliche Substanzen, nämlich das Kalksalz des Parakaseïns und in geringer Menge das albumosenartige Molkeneiweiß.

Das Parakaseïn ist gleich seiner Muttersubstanz, dem Kaseïn, zu den Nukleoalbuminen zu zählen. Es bildet mit Basen, seien dies nun die Alkalien oder Kalk, in Wasser lösliche Salze.

Diese Parakaseïnsalze besitzen, in viel höherem Grade als die Kaseïnsalze, die Neigung, mit löslichen Kalksalzen irgend welcher Art Doppelsalze zu bilden, welche in annähernd neutralen Flüssigkeiten unlöslich sind.

Da letztere Bedingung in der Milch zutrifft und ferner an löslichen

1) Söldner, Die Salze der Milch, Inaug.-Diss. Erlangen, 1888, S. 14.

2) Hammarsten, Zur Kenntnis des Kaseïns und der Wirkung des Labfermentes, Abhandl. der Königl. Ges. d. Wissensch., Upsala 1877.

Kalksalzen hier nie Mangel ist, wird der Parakaseïnkalk, unmittelbar nach seiner Bildung, verbunden mit Kalksalzen als festes Gerinnsel ausgeschieden, welches man gewöhnlich als Käse bezeichnet.

Aus diesen Verhältnissen wird es verständlich, daß eine reine Lösung von neutralem Kaseïn-Natron oder neutralem Kaseïn-Kalk, sowie auch anhaltend gegen fließendes Wasser dialysierte Milch, durch die Einwirkung von Lab nicht gerinnen, wiewohl hierdurch die Kaseïnsalze in die betreffenden Parakaseïnsalze übergeführt werden. Dagegen tritt sogleich Gerinnung ein beim nachträglichen Zusatz von wenig Calciumchlorid, auch wenn zuvor das Labenzym in der Lösung der Parakaseïnsalze durch Kochen zerstört wurde.

Alle Umstände, welche durch Auflösung des in der Milch reichlich suspendierten Calciumphosphats eine Anreicherung der Milch an gelösten Kalksalzen bewirken, werden auch die Gerinnbarkeit dieses Sekretes durch das Lab befördern. Milch gerinnt daher schneller, wenn man sie schwach ansäuert, ohne jedoch das Kaseïn zu fällen, oder wenn man vor dem Zusatz des Fermentes Kohlendioxyd in dieselbe einleitet, wodurch ein Teil des ungelösten Tricalciumphosphats in lösliches Monocalciumphosphat und Calciumbikarbonat übergeführt wird.

Umgekehrt werden alle diejenigen Operationen den Eintritt der Labgerinnung verzögern, durch welche die relative Menge der löslichen Kalksalze in der Milch vermindert wird, wie der Zusatz von Alkalikarbonat, das Abkochen und die Verdünnung der Milch mit Wasser.

Im Magen wird wahrscheinlich in der Norm das Kaseïn nicht als solches durch die freie Salzsäure gefällt, sondern vielmehr als Parakaseïnkalkverbindung (Käse) durch das Lab, nachdem zuvor die Salzsäure des Magensaftes den neutralen Kaseïnkalk in das entsprechende saure Kalksalz verwandelt hat.

Dieser Ueberführung des Kaseïns in den festen Zustand, in welcher Weise sie auch geschehen mag, folgt die Einwirkung der Pepsin-Salzsäure.

Hierdurch wird zunächst eine Spaltung des Kaseïns oder des Parakaseïns bewirkt, wobei neben Eiweiß Nukleïn entsteht. Das Nukleïn ist im Magensaft unlöslich, während das von ihm getrennte Eiweiß als Syntonin in Lösung geht, um dann weiterhin in Kaseosen gespalten zu werden. Die Bildung dieser Proteosen erfolgt durchaus nach dem oben gegebenen allgemeinen Schema, welches mit der Ueberführung der Deuterokaseosen in Amphopeptone abschließt [1]).

Die Thatsache, daß auch der Magensaft aller Vögel und Fische, denen das Kaseïn der Milch gar nicht zugänglich ist, Lab enthält [2]), kann man vielleicht dahin erklären, daß dieses Enzym in ähnlicher Weise, wie auf das Kaseïn, so auch auf andere Nukleoalbumine verändernd einwirkt. Diese Annahme ist um so mehr gestattet, als die anderen Substanzen dieser Gruppe, namentlich die pflanzlichen Nukleoalbumine, noch kaum isoliert und wenig untersucht sind.

Eine ähnliche Bedeutung dürfte auch dem Labenzym zukommen, welches in den Milchsäften vieler Pflanzen gefunden wird [3]).

1) H. Thierfelder, Zur Kenntnis der Kaseïnpeptone, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 577. Chittenden und Painter, Kaseïn und dessen erste Spaltungsprodukte, New-Haven 1887. Ref. in Hermann's Jahresberichten ü. d. F. d. Physiologie, Bd. 15, S. 254.

2) Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chem., 1891, S. 154.

3) Vergl. S. 108.

Die Einwirkung des Magensaftes auf die übrigen Proteïde gestaltet sich wie beim Kaseïn derart, daß die Eiweißkörper von ihren Paarlingen abgespalten werden. Das Hämoglobin zerfällt hierbei in Eiweiß und Hämatin, während aus den Glykoproteïden, neben Eiweiß, eine Substanz der Kohlehydratgruppe hervorgeht.

Von den Albuminoïden kommen für die Magenverdauung nur das Kollagen und das Elastin in Betracht, während das Keratin jeder digestiven Einwirkung, wenigstens bei den höheren Tieren, widersteht.

Die Verdauungsprodukte des Kollagens und Elastins sind in neuester Zeit namentlich von CHITTENDEN [1]) und seinen Schülern untersucht worden, während in Betreff der Leimverdauung auch die Untersuchungen von KLUG [2]) zu erwähnen sind.

Es ist bemerkenswert, daß bei der Magenverdauung weder aus dem Kollagen, noch aus dem Elastin Stoffe entstehen, welche den Heteroproteosen entsprächen. Eine Spaltung in zwei ungleichartige Produkte, wie sie die primären Proteosen der Eiweißkörper vorstellen, wird also bei den Albuminoïden nicht beobachtet.

Das Kollagen geht bei der Einwirkung des Magensaftes und ebenso beim Kochen mit Wasser in sein Hydrat, in das beim Erkalten gelatinierende Glutin über. Dieses verwandelt sich schon nach sehr kurzer digestiver Einwirkung in Protogelatose, welche nicht mehr gelatiniert und etwa den Protoproteosen entspricht.

Aus der Protogelatose entsteht weiterhin Deuterogelatose, aus welcher endlich das Gelatinpepton hervorgeht. Letzteres unterscheidet sich von den beiden Gelatosen durch seine Fähigkeit zu diffundieren und durch die Indifferenz gegen das Eintragen von Salzen in seine Lösungen.

Die Protogelatose wird aus angesäuerter Lösung durch Kochsalzsättigung niedergeschlagen, während die Deuterogelatose nur durch schwefelsaures Ammoniak aussalzbar ist. Ferner ist die Protogelatose im Gegensatz zur Deuterogelatose durch Platinchlorid aus ihren Lösungen fällbar.

Eine Differenz in Bezug auf die elementare Zusammensetzung des Leims und der Gelatosen konnte nicht festgestellt werden. Dennoch muß man auch hier annehmen, daß die Gelatosen aus dem Leim durch eine Hydratation entstehen. Diese Anschauung scheint um so mehr gerechtfertigt, als in neuester Zeit PAAL [3]) Glutinpepton durch künstliche Magenverdauung von Leim mit nachfolgender Dialyse dargestellt hat, dessen Analyse einen erheblich geringeren Gehalt an Kohlenstoff und einen höheren Wasserstoffgehalt als diejenige des Glutins ergab, „was mit der Auffassung dieser Substanz als ein durch Hydratation entstandenes Spaltungsprodukt des Glutins im Einklang steht“.

---

1) CHITTENDEN und HART, Elastin und Elastosen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 368. CHITTENDEN und SOLLEY, The primary cleavage products formed in the digestion of gelatin, Journ. of Physiol., Bd. 12, 1891, I, S. 23.

2) F. KLUG, Ueber die Verdaulichkeit des Leims, Pflüger's Archiv, Bd. 48, 1890, S. 100. Vergl. auch F. KLUG, Die Verdauungsprodukte des Leims, Centralblatt f. Physiologie, Bd. 4, 1891, S. 189.

3) C. PAAL, Ueber die Peptonsalze des Glutins, Ber. der Deutsch. chem. Ges., Bd. 25, 1892, S. 1231.

Die Gelatosen und Gelatinpeptone sind seit langer Zeit bekannt, ohne daß sie jedoch früher eine eingehendere Untersuchung erfahren hätten.

Sie entstehen, wie schon GMELIN im Anfang der dreißiger Jahre gefunden hat, auch durch ganz kurze Behandlung des Leims mittels gespannter Wasserdämpfe von 140°.

Auch schon durch bloßes Kochen mit viel Wasser oder durch länger andauerndes Erwärmen mit verdünnten Säuren oder Alkalien büßt der Leim allmählich sein Gelatinierungsvermögen ein, was besonders die Untersuchungen von KÜHNE [1]) dargelegt haben.

HOFMEISTER [2]) erhielt aus Gelatine durch 30-stündige Behandlung derselben mit der 100-fachen Menge siedenden Wassers zwei Substanzen, die von ihm als gleichzeitig aus dem Leim entstehende Spaltungsprodukte aufgefaßt und als Semiglutin und Semikollin bezeichnet wurden.

Diese beiden Stoffe sind aber ihren Reaktionen nach mit der Proto- und Deuterogelatose von CHITTENDEN identisch und müssen demnach als nacheinander aus Leim entstehende Produkte betrachtet werden.

Viel schwieriger als das Kollagen wird das Elastin vom Magensaft gelöst. Es liefert langsam Protelastose, welche dann weiterhin in Deuteroelastose übergeht.

Die Protelastose wird durch Sättigung der gemeinschaftlichen Lösung der Elastosen mit Kochsalz vollkommen gefällt, während die Deuteroelastose hierbei in Lösung bleibt und erst durch nachträglichen Zusatz von Essigsäure zur Ausscheidung gelangt.

Eine Substanz, welche ihren Eigenschaften nach als Elastinpepton zu bezeichnen wäre, scheint bei der Magenverdauung nicht zu entstehen. Auch beim mehrstündigem Kochen des Elastins mit stark verdünnter Salzsäure werden nur die Elastosen, aber kein Elastinpepton gebildet.

In Bezug auf die elementare Zusammensetzung weichen die Elastosen ebensowenig, wie die Gelatinosen, von ihrer Muttersubstanz wesentlich ab.

Endlich ist zu erwähnen, daß den digestiven Spaltungsprodukten des Elastins und des Glutins dieselben Farbenreaktionen eigen sind, als ihren Muttersubstanzen.

Die Veränderungen der Eiweißstoffe durch das Pankreassekret sind zuerst von CL. BERNARD und von CORVISART [3]) beobachtet worden.

Indessen wurden bei diesen ersten Untersuchungen dem Pankreassaft kaum andere Einwirkungen auf die Eiweißstoffe zugesprochen, als dem Magensaft. Die außer den Peptonen dabei auftretenden Stoffe war man geneigt, als durch Fäulnis entstanden anzusehen. Später wurden dagegen auch offenbare Fäulnisprodukte, wie das Indol, als tryptische angesprochen.

---

1) KÜHNE, Lehrbuch der physiol. Chemie, 1868, S. 356.

2) F. HOFMEISTER, Ueber die chemische Struktur des Kollagens, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 2, 1878, S. 299.

3) CORVISART, Collection de mémoires sur une fonction méconnue du pancreas, la digestion des aliments azotés, Paris 1857.

Es bedurfte erst der eingehenden Untersuchungen von KÜHNE [1]) um die sich widersprechenden Ansichten zu klären, indem er durch Verdauungsversuche unter Desinfektion die Fäulniserscheinungen von den rein tryptischen Wirkungen definitiv zu trennen lehrte.

Die Pankreasextrakte, welche man durch mehrtägiges Digerieren der an der Luft gelegenen Drüse bei 30° mittels Glycerin, Chloroformwasser oder Salicylsäurewasser erhält, sind durch die Verdauungsprodukte der Drüsensubstanz mehr oder weniger verunreinigt. Will man mit einer reinen Trypsinlösung arbeiten, so ist daher die Reinigung des Enzyms nach KÜHNE [2]) nicht zu umgehen.

Handelt es sich dagegen um die Verdauung von Fibrin, so kann man nach meinen Befunden [3]) viel einfacher und in gleicher Weise, wie dies beim Pepsin beschrieben wurde, auch das Trypsin auf den Eiweißstoff sich niederschlagen lassen.

Man sättigt zu diesem Zweck den wäßrigen oder salicylsauren Pankreasauszug mit Kochsalz, wodurch die tryptische Wirkung zwar nicht völlig aufgehoben, aber ganz bedeutend eingeschränkt wird.

In diese Lösung werden möglichst große Fibrinflocken höchstens eine halbe Stunde lang gegeben, indem zugleich die Flüssigkeit durch einen Luftstrom in andauernder Bewegung gehalten wird.

Hierauf wird die Flüssigkeit durch ein Sieb abgegossen, das etwas angedaute Fibrin mit Wasser gehörig ausgewaschen und in einer 0,2-proz. Sodalösung bei Körpertemperatur der Selbstverdauung überlassen.

Hierbei darf man nie unterlassen, einige Tropfen einer konzentrierten alkoholischen Thymollösung oder etwas Chloroform hinzuzufügen. Denn bei allen Verdauungsversuchen, welche nicht mit Magensaft geschehen und daher durch die Gegenwart der freien Mineralsäure vor bakteriellen Einflüssen geschützt sind, ist der Zusatz von desinfizierenden Mitteln, wie Thymol, Chloroform oder Aether, durchaus geboten.

Das Trypsin entfaltet seine digestive Eigenschaft am besten bei der schwach alkalischen Reaktion, wie sie den Sodalösungen von 0,2—0,4 Proz. eigen ist. Auch in völlig neutralen, schwach salzhaltigen Lösungen ist das Trypsin wirksam, kaum weniger endlich in schwach sauren Flüssigkeiten. Doch ist hierbei nochmals zu bemerken, daß Trypsin auch durch organische Säuren langsam zerstört wird [4]), und zwar um so leichter, je konzentrierter diese Säuren sind.

Gleich dem Magensaft wirkt auch das Sekret des Pankreas zunächst einfach lösend auf die genuinen Eiweißkörper ein. Wie schon bei der Magenverdauung erwähnt wurde, zeigt das digestiv gelöste Fibrin die Eigenschaften der Globuline. Hieraus darf nicht gefolgert werden, daß die erste Einwirkung des Trypsins auf die Eiweißkörper überhaupt in einer Bildung von Globulinen bestehe. Denn Serumalbumin liefert bei der Trypsinverdauung niemals eine globulinartige Substanz [5]).

1) KÜHNE, Virchow's Arch. Bd. 39, 1867, S. 130 und Jahresberichte der ges. Medizin, 1867, I, S. 183.

2) Vergl. S. 148.

3) Vergl. K. MANN, Ueber die Absorption der proteolytischen Enzyme durch die Eiweißkörper, Inaug.-Diss. Würzburg, 1892, S. 23.

4) Vergl. S. 149.

5) R. NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 399 und

Der Lösung folgt bei der Pankreasverdauung keine Ueberführung in denaturiertes Eiweiß, was ohne weiteres verständlich wird, wenn man bedenkt, daß das Acidalbumin der Magenverdauung ja lediglich ein Produkt der freien Mineralsäure ist, welche bei der Pankreasverdauung fehlt.

Das Trypsin macht seine Wirkung auf festes Eiweiß auch äußerlich in anderer Weise geltend, als der saure Magensaft. Die Eiweißkörper quellen nicht wie dort, sondern werden mürbe und zerfallen, bis sie am Ende sich verflüssigen, ein Unterschied, welchen man besonders gut an Würfeln aus gekochtem Eieralbumin wahrnehmen kann.

Die vom Pankreassaft gelösten Eiweißstoffe werden dann allmählich in kleinere Moleküle gespalten.

Die primären Albumosen der Magenverdauung werden auffallenderweise bei der Pankreasverdauung nicht gebildet, es entstehen vielmehr direkt Deuteroalbumosen [1]).

Auch die einfache Lösung der nativen Eiweißstoffe bleibt bei der Pankreaswirkung aus, wenn man dieselben künstlich koaguliert. Die festen Eiweißkörper gehen dann unmittelbar als Deuteroalbumosen in die Verdauungsflüssigkeit über.

Bald lassen sich in den künstlichen Pankreasverdauungen auch Peptone nachweisen.

Aber hierbei bleibt, im Gegensatz zur Magenverdauung, die Pankreaswirkung nicht stehen. Vielmehr bilden sich durch den Zerfall des Peptonmoleküls, außer anderen wenig bekannten Produkten, namentlich die krystallinischen Amidosäuren Leucin, Tyrosin und Asparaginsäure, welche sich künstlich nur durch stark wirkende Agentien aus Pepton gewinnen lassen.

Sowohl wegen der Fähigkeit des Trypsins, den tiefen Zerfall des Peptonmoleküls herbeizuführen, als auch wegen seiner zerbröckelnden, mechanischen Einwirkung auf feste Eiweißstoffe verdient dieses Enzym seinen Namen, welcher von „*θρύπτεσθαι* = zerfallen" abgeleitet ist.

Das Auftreten der krystallinischen Substanzen ist nicht so aufzufassen, als seien sie gleichzeitig mit dem Pepton aus dem Eiweiß- oder Deuteroalbumosen-Molekül entstanden. Daß die Amidosäuren vielmehr erst allmählich aus vorher gebildetem Pepton hervorgehen, läßt sich durch den Versuch leicht nachweisen.

Nicht alles Pepton wird durch das Trypsin in dieser tiefgreifenden Weise zersetzt. Selbst nach wochenlang fortgesetzter Einwirkung bleibt etwas mehr als die Hälfte des Pepsins zurück, welches, auch in geringen Mengen einer weiteren energischen Trypsinwirkung ausgesetzt, nicht gespalten wird, wohl aber beim Kochen mit wäßriger Schwefelsäure ebenfalls Amidosäuren liefert.

Hieraus hat Kühne gefolgert, daß bei der Pankreasverdauung die Eiweißstoffe in zwei Arten von Peptonen gespalten werden, von denen die eine Art, das sogenannte Hemipepton, weiter zerfällt, während die

---

Bd. 9, 1890, S. 311. Vergl. auch A. Hermann, Ueber die Verdauung des Fibrins durch Trypsin, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 11, 1887, S. 521.

1) J. Otto, Beiträge zur Kenntnis der Verwandelung von Eiweißstoffen durch Pankreasferment, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 8, 1883, S. 133. R. Neumeister, Zur Kenntnis der Albumosen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 398 und Bd. 8, 1890, S. 345.

andere Art, das sogenannte Antipepton, durch das Trypsin nicht in Amidosäuren zersetzt wird.

Das Eiweißmolekül besitzt demnach eine größere Anzahl von Atomkomplexen, von denen etwa die Hälfte leicht, die andere Hälfte schwer zersetzbar ist. Erstere Atomkomplexe werden als Hemigruppen, letztere als Antigruppen bezeichnet, wobei jedoch wohl zu beachten ist, daß eine jede dieser Atomgruppen sowohl aromatische, als auch der Fettreihe angehörige Kerne enthält.

Bei der Magenverdauung, wo nachweislich Leucin- und Tyrosinbildung nicht eintritt, bleiben Hemi- und Antigruppen vereint, und das hier resultierende Pepton wird deshalb als Amphopepton bezeichnet. Bei der Pankreasverdauung dagegen entsteht wahrscheinlich zunächst ebenfalls Amphopepton, welches aber bald weiter in Hemipepton und Antipepton gespalten wird.

Nun ist aber die Hemigruppe gegen die tryptische Einwirkung nicht beständig. Deshalb zerfällt das Hemipepton sogleich weiter in Amidosäuren, während die Antigruppe im Antipepton übrig bleibt.

Die Produkte der Trypsinverdauung auf die Eiweißkörper stehen also in folgender ätiologischen Beziehung:

Natives Eiweiß
|
Deuteroalbumosen
|
Amphopepton
/ \
Antipepton Hemipepton
/ \
Leucin Tyrosin Asparaginsäure Tryptophan etc.

Aus dem nativen Eiweiß gehen sicher mehrere Deuteroalbumosenmoleküle hervor, welche dann wieder in eine größere, ebenfalls unbekannte Anzahl von Amphopeptonmolekülen gespalten werden.

Sämtliche bisher erwähnten Albumosen, mögen sie bei der Magen- oder Pankreasverdauung entstehen, müssen der KÜHNE'schen Theorie nach als Ampho-albumosen bezeichnet werden, denn sie liefern, bei genügend energischer Trypsinwirkung, als Endprodukte der Pankreasverdauung Amidosäuren, neben mehr oder weniger Antipepton.

In den Amphoalbumosen der Magenverdauung scheinen die Anti- und Hemigruppen des ursprünglichen Eiweißmoleküls quantitativ nicht gleich verteilt zu sein, denn bei der Trypsinverdauung der Heteroalbumose erhält man verhältnismäßig mehr Antipepton als Amidosäuren, während umgekehrt die Protalbumose, neben sehr wenig Antipepton, viel Amidosäuren liefert [1]).

Bei sehr kräftiger Pepsin- oder Pankreasverdauung, namentlich aber beim Peptonisieren der Eiweißstoffe mittels stark verdünnter, siedender Mineralsäuren beobachtet man regelmäßig, daß eine in Säuren unlösliche Proteïnsubstanz zurückbleibt, welche durch sehr wirksame

---

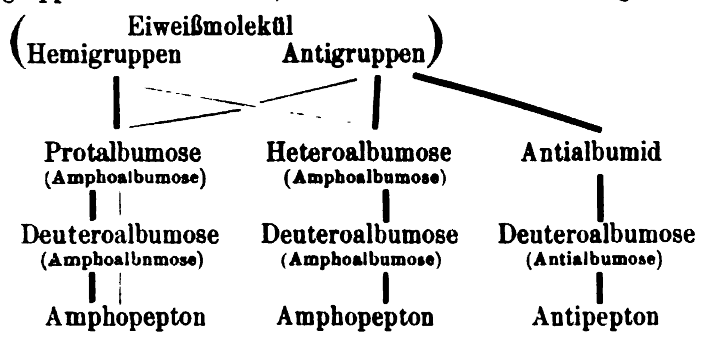
1) KÜHNE und CHITTENDEN, Ueber Albumosen, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 2, 1884, S. 46.

Trypsinlösung, ungleich schwerer durch energisch wirkenden Magensaft allmählich in Lösung zu bringen ist, um lediglich Antipepton zu liefern.

In der Annahme, daß in diesen Fällen Antigruppen des Eiweißmoleküls teilweis isoliert worden sind, bezeichnet man nach KÜHNE diesen lediglich Antipepton liefernden Stoff als Antialbumid. Seine große Resistenz gegen die Hydratation wurde zuerst von SCHÜTZENBERGER [1]) beobachtet.

Das Antialbumid ist namentlich dadurch ausgezeichnet, daß seine Lösung in verdünnter Soda, mit stark wirkendem Trypsin zusammengebracht, zunächst als feine Gallerte ausfällt [2]), um erst allmählich wieder als Antialbumose in Lösung zu gehen, aus welcher dann das Antipepton hervorgeht.

Aus ihrem Verhalten gegen die Trypsinwirkung ergiebt sich somit für die Produkte der Magenverdauung folgendes Schema, in welchem ihr relativ hoher, beziehungsweise geringer Gehalt an Anti- oder Hemigruppen durch starke, oder schwache Striche angedeutet ist [3]):



Der Ausdruck „Hemipepton" hat nach diesen Ausführungen nur eine theoretische Bedeutung, während die Bezeichnung „Hemialbumose" älteren Vorstellungen entspricht und aus den Lehrbüchern allmählich verschwinden sollte.

Als Material zur Beobachtung der Trypsinwirkung sind mit dem Ferment imprägnierte frische Fibrinflocken zu empfehlen. Um die Produkte verschiedener Verdauungsstadien zu erhalten, wird ein Teil der Flüssigkeit bald nach eingetretener Lösung des Fibrins, ein anderer dagegen erst nach mehrtägiger Einwirkung in Arbeit genommen. Die einzelnen Produkte lassen sich, wie folgt, nachweisen:

Aeußerst schwaches Ansäuern der alkalischen Flüssigkeit mittels Essigsäure: Teilweißes Ausfallen des gelösten Fibrins, welches den Charakter der Globulinsubstanzen zeigt. Zur vollkommenen Entfernung des Eiweißes wird aufgekocht.

---

1) SCHÜTZENBERGER, Bulletin de la soc. chimique de Paris, Bd. 23, 1875, S. 161.

2) KÜHNE, Verhandl. des Naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 1, S. 237 sowie KÜHNE und CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 1, 1883, S. 163 u. 167.

3) R. NEUMEISTER, Zur Kenntnis der Albumosen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 391.

Nach dem Filtrieren wird die neutrale, nunmehr eiweißfreie Flüssigkeit auf dem Wasserbade stark konzentriert.

Eine Probe, mit dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung verdünnt, giebt beim tropfenweisen Zusatz Albumosenreaktion (Deuteroalbumosen), doch nur bei einem wenig vorgeschrittenen Verdauungsstadium.

Aus einer anderen, mit wenig Schwefelsäure angesäuerten Probe werden die vorhandenen Albumosen durch Sättigung der Flüssigkeit mit gepulvertem Ammoniumsulfat ausgesalzen. Das salzgesättigte Filtrat enthält das Antipepton, welches durch die Biuretreaktion sowie nach dem Neutralisieren der Lösung und dem Zusatz des gleichen Volumen Wassers, durch die Fällung mittels Gerbsäure nachgewiesen wird.

Nach mehrtägiger Verdauung enthalten wirksame Pankreasverdauungen weder koagulierbares Eiweiß, noch Albumosen in wesentlichen Mengen.

Man neutralisiert die Lösung und dampft sie stark ein, wobei sich der größte Teil des Tyrosins in krystallinischen Massen abscheidet. Nach dem Erkalten wird dasselbe durch Filtration entfernt.

Dunstet man eine Probe des Filtrates weiter bis zum dünnen Syrup ein, so scheidet sich daraus beim Stehen nochmals Tyrosin, oft auch Leucin in mikroskopischen Krystallen ab. Das Tyrosin erscheint in stark lichtbrechenden, fächer- oder garbenförmig angeordneten Nadeln, das Leucin dagegen in schwach lichtbrechenden hyalinen, selten radial gestreiften Kugeln.

Falls der direkte mikroskopische Nachweis des Leucins mißlingt, trennt man die beiden Amidosäuren durch Extrahieren der gemeinsamen Lösung mittels siedenden Alkohols, welcher nur das Leucin und das vorhandene Wasser aufnimmt, filtriert heiß und sucht die Leucinkugeln, nach dem Verjagen des Alkohols, im neuen rückständigen wäßrigen Syrup.

Das abfiltrierte Tyrosin löst sich in wenig warmem Ammoniakwasser, um beim Neutralisieren der Flüssigkeit wieder auszufallen. Mit Wasser gehörig ausgewaschen, giebt es die MILLON'sche Probe. Auch kann man mit sehr wenig Tyrosin die PIRIA'sche [1]) Reaktion anstellen:

Eine etwa linsengroße Menge Tyrosin wird zu diesem Zweck auf einem Uhrglase mit wenigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure vermischt und etwa eine halbe Stunde lang aufs siedende Wasserbad gestellt. Hierauf verdünnt man die saure Lösung in einem Porcellanschälchen mit etwa 15 ccm Wasser, trägt allmählich Bariumkarbonat im geringen Ueberschuß ein und erwärmt nochmals. Wird nunmehr der lösliche tyrosin-schwefelsaure Baryt von den unlöslichen Barytsalzen abfiltriert und das neutrale Filtrat allmählich mit sehr verdünntem Eisenchlorid versetzt, so erhält man eine tiefviolette Färbung von tyrosinschwefelsaurem Eisen.

Bei der tryptischen Zersetzung der Eiweißstoffe besteht ebenso, wie bei deren Spaltung mittels siedenden Barytwassers, oder durch bakterielle Einwirkung, neben Tyrosin, Leucin und Asparaginsäure auch ein Chromogen, welches namentlich in essigsaurer Lösung mit Chlor- oder Bromwasser, oder auch mit sehr wenig Chlorkalk einen violetten Farbstoff liefert, der aus eiweißfreien Flüssigkeiten leicht von Amylalkohol aufgenommen wird.

---

1) PIRIA, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 82, S. 252.

Man bezeichnet dieses Chromogen passend als Tryptophan [1]), weil der aus ihm leicht zu erzeugende Farbstoff ein bequemes Mittel bildet, den Eintritt der tiefen Eiweißspaltung und somit auch die Bildung von Tyrosin und Leucin festzustellen, ohne daß man diese Amidosäuren speziell nachzuweisen brauchte. Mit Hilfe dieser Reaktion läßt sich unter anderem leicht zeigen, daß bei der Einwirkung des Trypsins auf Fibrin immer erst Peptone gebildet werden, bevor es zu einer tiefen Eiweißzersetzung kommt.

Die Natur des Tryptophans ist trotz mehrfacher Untersuchungen völlig unbekannt, wiewohl es schon vor mehr als 60 Jahren von Tiedemann und Gmelin [2]) beobachtet wurde. Der entstehende Farbstoff ist keineswegs identisch mit dem Indigo. Stark verunreinigt mit Pepton und anderen Stoffen, scheidet er sich beim Stehen aus der Flüssigkeit ab. Die schön violette Lösung des Niederschlages in Alkohol giebt nach den Untersuchungen von Krukenberg [3]) ein Absorptionsband um D.

Weiter ist zu erwähnen, daß sowohl Hirschler [4]), als auch Stadelmann [5]) eine geringe Ammoniakentwickelung bei der tryptischen Verdauung von Fibrin nachgewiesen haben. Diese Ammoniakbildung tritt auch ein, wenn durch sorgfältigste Desinfektion bakterielle Einflüsse vollkommen ausgeschlossen sind.

Endlich haben E. Drechsel und Hedin [6]) unter den krystallinischen Produkten der tryptischen Einwirkung auf Fibrin auch jene bei der Zersetzung der Eiweißstoffe mittels siedender Mineralsäuren entstehenden Basen, nämlich das Lysatin und Lysatinin, aufgefunden.

Die Darstellung des Antipeptons [7]) geschieht aus einer möglichst ausgedehnten Pankreasverdauung, welche im Verlauf einiger Tage unter wiederholter Zugabe von Trypsin und verdünnter Sodalösung durchgeführt wurde. Nach dem Eindampfen auf ein kleines Volumen wird vom ausgeschiedenen Tyrosin abfiltriert und die Flüssigkeit hierauf in derselben Weise, wie dies beim Magenpepton angegeben wurde, bei wechselnder Reaktion mit Ammoniumsulfat gesättigt. Nach dem Filtrieren und der Entfernung des Ammoniumsulfats, läßt sich aus der Lösung das Antipepton, behufs absoluter Isolierung von den Amidosäuren und den Salzen, wenn auch nicht vollkommen, mittels Phosphorwolframsäure fällen. Die Verbindung des Peptons mit der Phosphorwolframsäure wird durch Barythydrat zerlegt und schließlich der überschüssige Baryt mittels Schwefelsäure genau entfernt. Das Trocknen geschieht wie beim Magenpepton.

1) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 329. Die neuesten Angaben über diesen Körper macht H. Winternitz, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 462.

2) Tiedemann und Gmelin, Die Verdauung etc., 1831.

3) Krukenberg, Virchow's Archiv, Bd. 101, 1885, S. 555 und Verh. d. Physik.-med. Ges. zu Würzburg, 1884, S. 179.

4) Hirschler, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 10, 1886, S. 302.

5) Stadelmann, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 6, 1888, S. 261.

6) E. Drechsel u. Hedin, Zur Kenntnis der Produkte der tryptischen Verdauung des Fibrins, Du Bois Archiv, 1891, S. 273 sowie Ber. der Königl. sächs. Ges. d. Wissensch., 1891, S. 157.

7) Vergl. Kühne, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 11, 1893, S. 2—4 und 9—10.

Ueber die Einwirkung des Pankreassaftes auf andere Proteïnsubstanzen ist zu bemerken, daß die Proteïde schnell in ihre Komponenten zerlegt werden, worauf die Verdauung der abgespaltenen Eiweißstoffe wie gewöhnlich von statten geht.

Von den Albuminoïden werden nur das Kollagen und das Elastin digestiv verändert.

Das native Kollagen wird allerdings auffallenderweise vom Pankreassaft nicht angegriffen [1]), doch erfolgt seine Ueberführung in Leim sehr leicht, nachdem es zuerst mit Wasser gekocht oder durch verdünnte Säuren gequellt worden ist. Einer solchen Quellung kann aber das Bindegewebe im normalen Magensaft nie entgehen. Auf diese Bedeutung des Magensaftes für die Verdauung des Bindegewebes haben besonders C. LUDWIG und OGATA [2]) aufmerksam gemacht, welche bei ihren Hunden mit ausgeschalteter Magenverdauung zwar das Eiweiß, nicht aber das Bindegewebe der Nahrung ausgenutzt fanden.

Die Veränderung des Leims durch die tryptische Verdauung ist nach den Untersuchungen von CHITTENDEN [3]) seinen Umformungen im Magensaft völlig analog. Es entstehen nach einander Protogelatose, dann aber Deuterogelatose. Das endlich gebildete Gelatinpepton soll durch das Trypsin eine weitere Spaltung in Amidosäuren nicht erfahren [4]).

Von allen Verdauungsvorgängen scheint die Peptonisierung des Leims durch die Einwirkung des Trypsins besonders leicht zu erfolgen. Die Verflüssigung von gehörig desinfizierter Gelatine ist daher wohl geeignet, geringe Trypsinmengen in zweckentsprechend keimfrei gemachten Bakterienkulturen nachzuweisen. Derartige Gelatine bereitet man sich, nach einem Vorschlage von FERMI [5]), durch Auflösen von 5—10 g Gelatine in siedendem Thymolwasser. Die heiß filtrierte Lösung wird in Eprouvetten zur Erstarrung gebracht. Bei Anwesenheit von Trypsin in zugesetzten Flüssigkeiten muß die Gelatine früher oder später in Gelatosen und Leimpepton übergeführt werden.

Der Vorschlag von FERMI, die Einwirkung der zu prüfenden Lösungen bei Zimmertemperatur geschehen zu lassen, ist für unser Klima nicht anwendbar, da stark verdünnte Trypsinlösungen unter diesen Umständen oft nicht einwirken. Doch läßt sich der Gedanke von FERMI praktisch verwenden, wenn man die Versuche bei Bruttemperatur ausführt. Trypsinhaltige Flüssigkeiten haben dann nach früherer oder späterer Unterbrechung der Einwirkung auch in der Kälte das Gelatinierungsvermögen eingebüßt, während ebenso behandelte, beziehungsweise mit dem entsprechenden Volumen Wasser verdünnte Kontrollproben bald wieder erstarren.

Im Gegensatz zum Kollagen wird das Elastin durch den Pankreassaft direkt gelöst. Es liefert nacheinander die beiden Elastosen,

---

1) AUGUST EWALD u. KÜHNE, Die Verdauung als histologische Methode, Verhandl. d. Naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 1, 1877, S. 451.

2) Vergl. S. 131.

3) CHITTENDEN und SOLLEY, Journ. of physiol., Bd. 12, 1891, S. 23.

4) AUGUST EWALD und KÜHNE, a. a. O.

5) C. FERMI, Die Leimgelatine als Reagens zum Nachweise tryptischer Enzyme, Archiv f. Hygiene, Bd. 12, 1891.

welche auch bei der Magenverdauung entstehen, aber wie dort, so auch hier keine Substanz, welche als Elastinpepton zu bezeichnen wäre [1]).

An die Untersuchung der Einwirkung des Magen- und des Pankreassaftes auf die Proteïnsubstanzen schließt sich die Frage nach der leichten oder schweren Verdaulichkeit der verschiedenen Eiweißarten.

Es läßt sich durch vergleichende Beobachtungen unschwer feststellen, ob ein Eiweißstoff durch künstlichen Magen- oder Pankreassaft schneller gelöst wird, als ein anderer, und ferner, ob seine Ueberführung in Syntonin und weiter in Albumosen und Peptone relativ leicht erfolgt. Auch kann man nach dem Vorgange von BEAUMONT [2]), welcher derartige Versuche zuerst am Menschen ausführte, die verschiedenen oder verschiedenartig zubereiteten Eiweißstoffe in Tüllsäckchen geben, durch eine Fistel in den Magen eines Hundes einführen und die Schnelligkeit ihrer Auflösung vergleichen [3]). Aber die so gewonnenen Resultate können den Wert eines Eiweißkörpers als Nährstoff nicht definitiv bestimmen [4]). Denn die natürlichen digestiven Prozesse lassen sich weder außerhalb des Tierkörpers, noch durch Einbringen von Nährstoffen in Magenfisteln vollkommen nachahmen. Einmal ist es ja keineswegs allein der Magensaft, welcher im Darmtract auf die Proteïnsubstanzen einwirkt, und ferner ist der resorptionsfähige Zustand der verschiedenen Eiweißstoffe nicht für alle bei demselben digestiven Stadium erreicht.

Dies vorausgeschickt, kann man allerdings behaupten, daß rohes Muskelfleisch aller Tiergattungen vom Magensaft leichter gelöst und peptonisiert wird, als im gekochten oder gar im gebratenen Zustande. Daß aber die Ausnutzung des rohen Muskelfleisches nun auch besser erfolge, als die des gekochten, ist damit nicht bewiesen, weil es sich in der That noch fragt, ob eine schnellere Peptonisierung des Muskelfleisches unter allen Umständen dem Organismus zum Nutzen gereicht.

So haben die Untersuchungen von ATWATER [5]) über die Ausnutzung der als Nahrung eingeführten Muskelsubstanz von verschiedenen Tieren, namentlich vom Rind- und Fischfleisch, durchaus keine Differenzen ergeben, wiewohl CHITTENDEN und CUMMINS [6]) sowie auch POPOFF [7]) übereinstimmend angeben, daß Rindfleisch im künstlichen Magensaft sowohl leichter löslich ist, als auch schneller peptonisiert wird, als das Fischfleisch.

---

1) CHITTENDEN und HART, Elastin und Elastosen, Zeitschr. f. Biolog., N. F. Bd. 7, 1889, S. 388.

2) Vergl. S. 125.

3) JESSEN, Einige Versuche über die Zeit, welche erforderlich ist, Fleisch und Milch in ihren verschiedenen Zubereitungen zu verdauen, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 1, 1883, S. 140.

4) Vergl. hierüber BERGEAT, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 6, 1888, S. 139.

5) ATWATER, Ueber die Ausnutzung des Fischfleisches im Darmkanale im Vergleich mit der des Rindfleisches, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 6, 1888, S. 16.

6) CHITTENDEN und CUMMINS, Americ. chem. Journ., Bd. 6, Nr. 5.

7) M. POPOFF, Ueber Verdauung von Rind- und Fischfleisch bei verschiedener Art der Zubereitung, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 14, 1890, S. 524.

Hiermit soll indessen nicht behauptet werden, daß es unmöglich sei, aus den Mengen der durch künstliche Verdauung überhaupt lösbaren Eiweißstoffe eines Nahrungsmittels zu einem annähernden Urteil über dessen relativen Nährwert zu gelangen. Derartige Untersuchungen von Futtermitteln, welche nach dem Vorschlage von STUTZER [1]) nach einander der Einwirkung von künstlichem Magen- und Pankreassaft ausgesetzt wurden, liefern in der That nach TH. PFEIFFER [2]) mit dem Tierversuch genügend übereinstimmende Resultate.

Bereits im oberen Teil des Dünndarms beginnt mit der Neutralisation der freien Salzsäure des Magensaftes allmählich die Entwickelung und bald auch die deutliche Einwirkung zahlreicher Fäulnisbakterien auf die Nahrungsstoffe und deren Verdauungsprodukte.

Diese Fäulnisvorgänge verlaufen in ihrem Beginn neben den digestiven Prozessen, erlangen aber erst im unteren Teil des Dünndarms eine intensivere Ausbreitung, während sie im Dickdarm durch die dort erfolgende Wasserresorption wieder eingeschränkt werden.

Bestimmte Bakterienarten des Darminhaltes wirken speziell verändernd auf die Proteïnsubstanzen [3]). Sie besitzen die Fähigkeit, diese Verbindungen, falls deren Lösung nicht bereits durch die Verdauungssäfte eingetreten ist, zunächst in den flüssigen Zustand überzuführen, um sie dann, gleich den Verdauungssäften, in Albumosen und weiter in Peptone zu spalten.

Doch vollziehen sich diese Vorgänge der Lösung und namentlich der ihr folgenden Peptonisation ganz bedeutend langsamer, als die entsprechende Einwirkung der Verdauungsenzyme. Selbst unter günstigen Verhältnissen bedarf es, wenigstens außerhalb des Tierkörpers, mehrerer Tage, bevor mit Darmbakterien reichlich infizierte frische Fibrinflocken in einer durch Soda schwach alkalisch gehaltenen Flüssigkeit vollkommen gelöst werden.

Die Lösung und Peptonisation der Eiweißstoffe durch die Bakterien scheint nicht auf einer direkten Thätigkeit dieser Mikroorganismen zu beruhen, sondern muß, wie früher ausgeführt wurde, als die Wirkung von ihnen abgesonderter Enzyme betrachtet werden [4]).

Im unteren Teil des Darmtraktes kann diese lösende Wirkung der Bakterien dem Organismus vielleicht zugute kommen, weil hier im wesentlichen nur noch Reste von unveränderten Proteïnsubstanzen vorhanden sind, deren Resorption dadurch ermöglicht wird.

Im oberen Teil des Darmtraktes dagegen würden die Bakterien, falls sie hier bereits in großer Menge vorhanden wären, ihrem Wirt einen Teil der Nährstoffe entziehen.

Denn es scheint, daß diese Fermentorganismen, sobald Albumosen oder Peptone in ihren Wirkungskreis gelangen, kaum noch lösend auf

1) STUTZER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 212, Bd. 10, 1886, S. 153, Bd. 11, 1887, S. 361, Bd. 12, 1888, S. 72.

2) TH. PFEIFFER, Versuche zum Vergleich der natürlichen und künstlichen Verdauung stickstoffhaltiger Futterbestandteile, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 11, 1887, S. 1. Vergl. auch E. WOLFF, Landwirtsch. Jahrbücher, Bd. 19, 1890, S. 795.

3) B. BIENSTOCK, Ueber die Bakterien der Faeces, Zeitschr. f. klin. Medic., Bd. 8, 1884, S. 1.

4) Vergl. S. 75.

native Eiweißstoffe einwirken. Daß sie vielmehr in diesem Falle zunächst die anwesenden Verdauungsprodukte weiter zersetzen, geht daraus hervor, daß man in stark faulenden Eiweißlösungen keine oder höchstens nur geringe Spuren von Peptonen entdecken kann, während dagegen eine langsame Bildung von Peptonen durch die bakteriellen Enzyme wahrgenommen wird, wenn man die Wirkung der lebenden Pilzzellen durch Abtötung derselben mittels Chloroform ausschließt[1]). Giebt man weiter Peptone zu faulendem Blut oder Eiweiß, so läßt sich keineswegs eine Vermehrung, sondern vielmehr bald eine Abnahme derselben bis zum völligen Verschwinden zweifellos feststellen[2]). Hiervon macht nach meinen Befunden nur die Leimgelatine eine Ausnahme, welche, mit Darmbakterien infiziert, sich in dieser Beziehung abweichend von den Eiweißstoffen verhält, indem bald in der Flüssigkeit zunehmende Mengen von Gelatinpepton nachweisbar werden.

Man muß annehmen, daß infolge der besonders leichten Verdaulichkeit des Leims ihn die bakteriellen Enzyme schneller peptonisieren, als die zersetzende Einwirkung der Pilzzellen folgen kann.

Durch die bakterielle Zersetzung der Eiweißpeptone entstehen die auch bei der Pankreasverdauung sich bildenden Amidosäuren: Tyrosin, Leucin, Asparaginsäure und das Tryptophan. Ferner aber werden eine Reihe anderer Substanzen nachweisbar, welche zum Teil direkt aus den Peptonen hervorgehen, vorwiegend aber einer weiteren Umformung der genannten Amidosäuren ihre Entstehung verdanken.

Zunächst kann das Tyrosin infolge von Reduktions-, Spaltungs- oder Oxydationsvorgängen in andere Benzolderivate durch die Fäulnis übergehen, nämlich in gewisse aromatische Oxysäuren und weiter in Phenole.

Nach BAUMANN[3]) erfolgt diese Umwandlung des Tyrosins in der Weise, daß es zunächst durch nascierenden Wasserstoff unter Abspaltung von Ammoniak in die ihm entsprechende Oxysäure verwandelt wird:

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH & 1.\\ CH_2-CH(NH_2)-COOH & 4.\end{matrix}\right. + H_2$$

Para-oxyphenyl-Amidopropionsäure (Tyrosin)

$$= C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH & 1.\\ CH_2-CH_2-COOH & .4.\end{matrix}\right. + NH_3$$

Para-oxyphenyl-Propionsäure (Hydroparacumarsäure).

Aus letzterer geht durch Oxydation Para-oxyphenyl-Essigsäure $C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH & 1.\\ CH_2-COOH & 4.\end{matrix}\right.$ und weiter durch eine Abspaltung von Kohlen-

1) Vergl. S. 76.

2) R. NEUMEISTER, Zur Physiologie der Eiweißresorption und zur Lehre von den Peptonen, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 9, 1890, S. 335.

3) BAUMANN, Weitere Beiträge zur Kenntnis der aromatischen Substanzen des Tierkörpers, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 4, 1880, S. 304. Vergl. auch die älteren Abhandlungen hierüber von BAUMANN sowie von E. u. H. SALKOWSKI in den Berichten der Deutschen chemischen Gesellschaft.

dioxyd Para-Kresol $C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH. 1.\\CH_3\ 4.\end{matrix}\right.$ hervor, welches endlich zu Phenol $C_6H_5.OH$ oxydiert wird [1]).

Schon durch das Studium der tryptischen Zersetzung der Albumosen ist es sichergestellt, daß eine größere Anzahl von aromatischen Gruppen im Eiweißmolekül vorhanden sein muß.

Diese aromatischen Atomkomplexe gehen aus der Pankreasverdauung, soweit dieselbe das Eiweißmolekül zersetzt, sowie aus den meisten künstlichen Spaltungen der Eiweißstoffe lediglich als Tyrosin hervor.

Bei der Einwirkung der Fermentorganismen auf Eiweißstoffe dagegen beobachtet man, neben der Bildung von Tyrosin und seinen Abkömmlingen, stets auch das Auftreten von aromatischen Substanzen, welche nicht zu dem Tyrosin in direkter Beziehung stehen. Es sind dies besonders Stoffe der Indigogruppe, welche also der Orthoreihe angehören, nämlich das zuerst von Kühne [2]) und von Nencki [3]) bei den Fäulnisprozessen nachgewiesene Indol, das Skatol [4]) und die von Salkowski [5]) gefundene Skatolkarbonsäure.

Diese 3 Chromogene besitzen nahe Beziehungen zum Indigo, welcher durch Oxydation des Indols entsteht:

$$2\,C_6H_4\left\langle\begin{matrix}CH\\NH\end{matrix}\right\rangle CH + 4\,O = C_6H_4\left\langle\begin{matrix}CO\\NH\end{matrix}\right\rangle C = C\left\langle\begin{matrix}CO\\NH\end{matrix}\right\rangle C_6H_4 + 2\,H_2O$$

Indol — Indigo

Das Skatol ist methyliertes Indol: $C_6H_4\left\langle\begin{matrix}C(CH_3)\\NH\end{matrix}\right\rangle CH$, aus welchem die Skatolkarbonsäure $C_6H_4\left\langle\begin{matrix}C.CH_3\\NH\end{matrix}\right\rangle C.COOH$ durch eine Verbindung mit CO_2 hervorgeht [6]). Leitet man Skatoldampf durch ein glühendes Rohr, so geht das Skatol in Indol über.

---

1) Th. Weyl, Spaltung von Tyrosin durch Fäulnis, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 312.

2) Kühne, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., Bd. 8, 1875, S. 206.

3) Nencki, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 8, 1875, S. 336 u. Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweißes bei der Fäulnis mit Pankreas, Bern 1876, S. 31. Vergl. auch Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 141, Baumann, Ber. d. Deutschen chem. Ges., Bd. 13, 1880, S. 284 sowie Tappeiner, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 14, 1881, S. 2382

4) L. Brieger, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 10, 1877, S. 1037, und Bd. 12, 1879, S. 1985, Journ. f. prakt. Chemie, N. F. Bd. 17, S. 124. Vergl. auch Brieger, Weitere Beiträge zur Kenntnis des Skatols, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 414. Nencki, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 13, 1880, S. 2002 u. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 371.

5) E. und H. Salkowski, Ber. d. Deutsch. Ges., Bd. 13, 1880, S. 191 u. 2217. Ferner E. u. H. Salkowski, Die Skatolkarbonsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 8 und 23.

6) Vergl. über die künstliche Synthese der Skatolkarbonsäure: Ciamician und Magnanini, Ber. d. Deutschen chem. Ges., Bd. 21, 1888, S. 1927.

Das Indol entsteht übrigens auch, wie KÜHNE und ebenso NENCKI[1]) nachgewiesen haben, bei der oxydativen Zersetzung der Eiweißstoffe mittels der Kalischmelze.

Auf Grund dieser Befunde ist mehrfach die Anschauung verbreitet worden, daß diese Substanzen der Indigogruppe im Eiweißmolekül in anderer Weise vorgebildet seien, als das gleichzeitig mit ihnen entstehende Tyrosin[2]).

Indessen ist die, je nach den äußeren Bedingungen und der Natur der Fermentorganismen, so überaus wechselvolle bakterielle Einwirkung[3]) ebensowenig, wie die Kalischmelze geeignet, weittragende Schlüsse auf die Konstitution der Nährstoffe zu gestatten.

Man kann höchstens behaupten, dass bei den Gärungs- und den Fermentationsvorgängen die Bildung aromatischer Verbindungen aus Substanzen der Fettreihe noch nicht beobachtet wurde. — Warum die aromatischen Kerne der Eiweißstoffe bei der Einwirkung der Bakterien teilweise als Verbindungen der Indolgruppe, bei der Spaltung durch siedende Säuren dagegen lediglich als Tyrosin aus dem zerfallenden Eiweißmolekül heraustreten, ist gänzlich unbekannt. Vielleicht wird das Indol von den Fäulnisbakterien aus einfacheren aromatischen Komplexen synthetisch erzeugt.

Dasselbe gilt für gewisse nicht hydroxylierte, der Benzoësäure homologe aromatische Säuren, welche SALKOWSKI[4]) als konstante Produkte der Eiweißfäulnis gefunden hat.

Es sind dies die Phenylpropionsäure (Hydrozimmtsäure) $C_6H_5 - CH_2 - CH_2 - COOH$ und die Phenylessigsäure $C_6H_5 - CH_2 - COOH$.

Letztere beiden Säuren können durch die Lebensthätigkeit der Fäulnisbakterien sowohl direkt aus dem Eiweißmolekül heraustreten, als auch nach der Angabe von SALKOWSKI[5]) unter Umständen durch eine weitere Umformung des Tyrosins gebildet werden.

Da das Indol und das Skatol mit Wasserdämpfen flüchtig sind, lassen sich beide aus faulendem Eiweiß leicht isolieren. Zu ihrer Reingewinnung benutzt man zweckmäßig eine faulende Pankreasverdauung.

Man giebt in einen verschlossenen Kolben, der mittels Gummischlauch und aufgesetztem Quetschhahn mit einer vorgelegten Waschflasche in Verbindung steht, fein zerhacktes Muskelfleisch, ebenso zerteiltes Rindspankreas und etwa die vierfache Menge Wasser, welches durch Soda schwach alkalisiert wird.

---

1) Vergl. S. 26.

2) Vergl. namentlich M. NENCKI und BOVET, Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweißes durch anaërobe Spaltpilze, Monatsh. f. Chem., Bd. 10, 1889, S. 506.

3) Vergl. BRIEGER, Ueber die aromatischen Produkte der Fäulnis aus Eiweiß, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 134.

4) E. u. H. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 2, 1878, S. 424; Bd. 7, 1883, S. 450. BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 282. E. SALKOWSKI, Ueber die Bildung der nicht hydroxylirten aromatischen Säuren bei der Eiweißfäulnis, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 9, 1885, S. 491.

5) E. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 9, 1885, S. 508.

In dieser Mischung werden bei Brutwärme die anfangs gebildeten Peptone durch die Fäulnisbakterien schnell zersetzt.

Die zuerst geöffnete Klemme des Kolbens wird später dauernd geschlossen und nur bisweilen ein wenig gelüftet, um den entwickelten Gasen den Austritt zu gestatten. Dieser Abschluß des Gefäßes ist geboten, weil sich in offenen Gefäßen das Indol und das Skatol zum Teil verflüchtigen würden. Nach etwa 10 Tagen enthält die sehr übelriechende Flüssigkeit beide Substanzen, wenn auch nicht in bedeutender Menge. Man erhält an Indol und Skatol aus 1 kg angewandter Substanz etwa 9—11 g. Nach der Vorschrift SALKOWSKI's [1]) verfahrend, kann man nach 5—6-tägiger Fäulnis auf eine mittlere Ausbeute von 6,5 pro Mille des Trockengewichtes an Indol rechnen.

Zur Gewinnung beider Stoffe wird die faulende Flüssigkeit im Freien durch ein Leintuch filtriert und hierauf größtenteils abdestilliert, wobei das Indol und das Skatol mit den Wasserdämpfen sich verflüchtigen.

Das gewonnene Destillat wird zur Bindung der ebenfalls übergegangenen Phenole mit Natronlauge alkalisiert, und das Indol und Skatol aus der Flüssigkeit mittels Aether ausgeschüttelt, aus welchem beide Stoffe beim vorsichtigen Abdestillieren desselben als weiße, glitzernde Blättchen von intensiv fäkalem Geruch im Rückstand bleiben.

Außer in Aether lösen sie sich schwer in kaltem, leicht in heißem Wasser, ferner auch in Alkohol und in Benzol.

Löst man das Gemisch beider Substanzen in hochsiedendem Ligroïn unter Erwärmung auf dem Wasserbade und versetzt die Mischung mit einer Lösung von überschüssiger Pikrinsäure in Benzol, so scheiden sich beim Erkalten pikrinsaures-Indol und -Skatol in prachtvoll roten Nadeln aus. Kocht man diese Verbindungen mit Wasser, am besten unter Zusatz von Ammoniak, so zersetzen sie sich, es gehen die freien Chromogene mit den Wasserdämpfen in die Vorlage über. Destilliert man dagegen das Gemisch der Pikrate mit Natronlauge, so wird das Indol vollkommen zersetzt, und es befindet sich in der Vorlage reines Skatol.

Eine Trennung beider Verbindungen läßt sich durch fraktionierte Destillation mittels heißen Wasserdampfs erreichen, wobei das Skatol stets zuerst übergeht.

Giebt man zur wäßrigen Lösung des Indols tropfenweis gelb gewordene Salpetersäure, so erhält man einen roten Niederschlag von salpetersaurem Nitroso-indol. Dieser Farbstoff löst sich in Alkohol und krystallisiert aus dieser Lösung nach Zusatz von Aether.

Das Skatol wird durch gelbe Salpetersäure nur als weißes Nitrat gefällt.

Taucht man einen Fichtenspan in starke Salzsäure und bringt ihn hierauf in eine wäßrige Indollösung, so färbt er sich allmählich kirschrot. Das Skatol giebt diese Reaktion nicht in der gleichen Weise. Der Span wird nur rot, wenn man ihn zuerst mit einer alkoholischen Skatollösung befeuchtet und dann in starke Salzsäure bringt [2]).

Ferner unterscheidet sich das Indol vom Skatol durch sein Verhalten gegen Nitroprussidnatrium.

Giebt man zu einer wäßrigen Indollösung so viel gelöstes Nitroprussidnatrium, daß eine gelbbraune Flüssigkeit entsteht, so wird diese

---

1) E. u. H. SALKOWSKI, Ueber die Bildung des Indols und Skatols, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 8, 1884, S. 462.

2) E. FISCHER, Annalen der Chemie, Bd. 236, S. 140.

beim tropfenweisen Zusatz von verdünnter Lauge violett. Die violette Färbung geht aber in eine tiefblaue über, wenn man nunmehr tropfenweis verdünnte Salzsäure hinzufügt[1]. Ein Ueberschuß der Säure zerstört den blauen Farbstoff.

Der Destillationsrückstand vom Indol, Skatol und den Phenolen enthält alle übrigen Fäulnisprodukte.

Zur Darstellung der aromatischen Säuren[2]) fällt man die noch vorhandenen Eiweißstoffe und Salze durch Zusatz von viel Alkohol aus. Die so erhaltene alkoholische Lösung wird in eine wäßrige übergeführt, aus der man die durch Schwefelsäure in Freiheit gesetzten Säuren mittels Aether ausschüttelt. Nach dem Abdunsten des Aethers wird der Rückstand in wenig verdünnter Lauge gelöst und mit Bariumchlorid gefällt, wodurch die Fettsäuren als Barytseifen abgeschieden werden. Die abfiltrierten löslichen Barytsalze der aromatischen Säuren werden dagegen durch Schwefelsäure zersetzt und noch einmal in Aether aufgenommen.

Der Aether wird verdunstet, die Säuren in Wasser gelöst und durch die kochende Flüssigkeit ein heißer Dampfstrom geleitet, mit welchem die flüchtigen Homologen der Benzoësäure, die Phenylessigsäure und die Phenylpropionsäure, übergehen. Beide lassen sich durch fraktionierte Destillation trennen[3]).

Im Rückstande bleiben die Oxysäuren sowie die Skatolkarbonsäure. Letztere krystallisiert beim starken Eindunsten und Abkühlen der sauren Flüssigkeit in weißen Körnchen heraus, während die Oxysäuren mit Hilfe ihrer verschiedenen Lösungsverhältnisse in Benzol[4]) getrennt werden können.

Die Skatolkarbonsäure giebt mit gelber Salpetersäure die Indolreaktion, während die aromatischen Oxysäuren ihre Gegenwart durch das Eintreten der Millon'schen Probe erkennen lassen.

Wie zahlreiche Untersuchungen, zuerst namentlich von Jaffé[5]), Salkowski[6]), Baumann[7]) und Brieger[8]) festgestellt haben, gelangt

---

1) Legal, Breslauer ärztliche Zeitschr., 1883, Nr. 3 und 4. Vergl. auch Krukenberg, Chemische Untersuchungen zur wissensch. Medizin, II, 1888, S. 136), wo sich das optische Verhalten dieser Farbstoffe angegeben findet.

2) Vergl. E. und H. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 9, 1885, S. 9.

3) Vergl. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 9, 1885, S. 495 u. 499.

4) Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 4, 1880, S. 308. Vergl. auch Bd. 6, 1882, S. 191.

5) Jaffé, Centralblatt f. d. medizin. Wissensch., 1872, S. 2. Vergl. auch Virchow's Archiv, Bd. 70, 1877, S. 72.

6) E. Salkowski, Berichte der Deutschen chem. Ges., Bd. 9, 1876, S. 1595.

7) Baumann, Zur Kenntnis der aromatischen Substanzen im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 1. 1877, S. 60.

8) Brieger, Berichte d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 10, 1877, S. 1027. Vergl. namentlich auch „Ueber die flüchtigen Phenole, deren Aetherschwefelsäuren im menschlichen Urin vorkommen", Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 204.

ein gewisser Anteil dieser durch die Eiweißfäulnis im Darm entstandenen aromatischen Stoffe zur Aufsaugung.

Das resorbierte Tyrosin verschwindet nach mehrfachen und übereinstimmenden Beobachtungen in der Säftemasse, es wird in den Geweben vollkommen zersetzt und oxydiert [1]). Ebenso wie das Tyrosin scheinen sich nach den Beobachtungen von SCHOTTEN [2]) auch andere aromatische Amidosäuren zu verhalten.

Dagegen gelangen die stickstofffreien Umwandlungsprodukte des Tyrosins sowie die übrigen aromatischen Zersetzungsprodukte des Eiweißes nicht zur völligen Verbrennung und treten daher als solche oder nur wenig verändert im Harn zu Tage.

Die an und für sich giftigen Phenole durchwandern aber nicht als solche die Säftemasse, sondern werden vorher — vielleicht in der Leber — entgiftet [3]), indem sie hier mit Sulfaten zu ätherschwefelsauren Salzen $\left(SO_2{OC_6H_5 \atop OK} \text{ und } SO_2{OC_6H_4-CH_3 \atop OK}\right)$ zusammentreten. Gerade diese Vereinigung mit der Schwefelsäure scheint die an und für sich, teilweise wenigstens, zerstörbaren Phenole [4]) vor einer Oxydation zu bewahren, denn man beobachtet, daß selbst der ungemein leicht oxydierbare Aethylalkohol [5]), als ätherschwefelsaures Salz einem Hunde eingegeben, ebensowenig wie die Phenole im Organismus der Verbrennung anheim fällt.

In gleicher Weise wird auch das resorbierte Indol sowie das Skatol an Schwefelsäure gebunden, nachdem beide Chromogene zuvor zu Indoxyl [6]) $C_6H_4{<}{C\cdot OH = CH \atop NH\text{———}}$, beziehungsweise zu Skatoxyl oxydiert worden sind. Das indoxylschwefelsaure Kali

$$C_6H_4{<}{C(OSO_3K) = CH \atop NH\text{————}}$$

bildet im Harn das sogenannte Indican [7]). Die Skatolkarbonsäure dagegen passiert unverändert den Organismus [8]).

---

1) SCHOTTEN, Ueber das Verhalten des Tyrosins und der aromatischen Oxysäuren im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1882, S. 22. BAAS, Ueber das Verhalten des Tyrosins zur Hippursäurebildung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 485. R. COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 189.

2) SCHOTTEN, Ueber die Quelle der Hippursäure im Harn, Zeitschr. für physiol. Chem., Bd. 8, 1883, S. 63. Vergl. auch BAUMANN, Die aromatischen Verbindungen im Harn und die Darmfäulnis, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 130.

3) BAUMANN, Pflüger's Archiv, Bd. 13, 1876, S. 297. Vergl. auch CHRISTIANI u. BAUMANN, Ueber den Ort der Bildung der Phenolschwefelsäure im Thierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 350.

4) TAUBER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 366. AUERBACH, Virchow's Archiv, Bd. 77, 1879, S. 226.

5) E. SALKOWSKI, Ueber das Verhalten einiger Sulfosäuren im Organismus, Pflüger's Archiv, Bd. 4, 1871, S. 91.

6) BRIEGER, Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 4, 1880, S. 418.

7) BAUMANN und BRIEGER, Ueber Indoxylschwefelsäure, das Indican des Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 254.

8) E. SALKOWSKI, Ueber das Verhalten der Skatolkarbonsäure im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 28.

Die aromatischen Oxysäuren werden zum Teil ebenfalls mit Schwefelsäure gepaart im Harn vorgefunden [1]), bei weitem der größte Anteil dagegen läßt sich unverbunden, in der Form von Salzen, im Urin nachweisen.

In ähnlicher Weise wie die Schwefelsäure, dienen gegenüber diesen giftigen aromatischen Substanzen als Schutzmittel auch andere Verbindungen, welche sonst sehr leicht im Organismus zersetzlich sind. Sind sie aber an diese schwer oxydablen aromatischen Stoffe gebunden, so bleiben sie ebenfalls vor der Oxydation bewahrt. Es sind dies das Glykokoll und die Glykoronsäure, welche wahrscheinlich je nach Bedarf leicht aus gewissen Gewebsbestandteilen entstehen können. Während die Glykoronsäure die Schwefelsäure zu ersetzen scheint, falls im Uebermaß künstlich eingeführte Phenole, Indol oder Skatol in die Säftemasse treten [2]), oder wenn ganz bestimmte Stoffe, wie Kampher, Chloralhydrat und seine nächsten Abkömmlinge und Homologen, ferner Naphtalin, Euxanthin, Thymol, die Terpene, aromatische Nitroverbindungen, tertiäre Alkohole u. s. w. einem Tiere einverleibt werden [3]), bindet das Glykokoll regelmäßig die resorbierten, nicht hydroxylierten aromatischen Säuren, also die Phenylessigsäure und die Phenylpropionsäure [4]).

1) Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 310.

2) Schmiedeberg, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 14, 1881, S. 306. Külz, Zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge im tierischen Organismus, Pflügers Archiv, Bd. 30, 1883, S. 484. Vergl. auch Mester, Ueber Skatoxylschwefelsäure u. Skatolfarbstoff, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 142.

3) Jaffé, Zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge im Tierkörper. Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 2, 1878, S. 47. Schmiedeberg und H. Meyer, Ueber Stoffwechselprodukte nach Kampherfütterung, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 3, 1879, S. 422. Kossel, Ueber das Verhalten von Phenoläthern im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 296. von Mering, Ueber das Verhalten des Chloralhydrats und Butylchloralhydrats im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 480. Vergl. auch von Mering, Zur Kenntnis der Reduktionsprozesse im Tierkörper, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 15, 1882, S. 1019. Külz, Wirkung und Schicksale des Trichloräthyl- und Trichlorbutylalkohols im Tierkörper, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 2, 1884, S. 157. Tiebfelder u. von Mering, Das Verhalten tertiärer Alkohole im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 511. Lesnik, Ueber einige Ester der Salicylsäure und ihr Verhalten im Organismus, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 24, 1887, S. 167. Vergl. auch Lesnik und Nencki, Ueber das Verhalten des Naphtols in dem Organismus, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 19, 1886, S. 1534. Külz, Zur Kenntnis des Indischgelb und der Glykoronsäuren, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 475. Kast, Zur Kenntnis der reduzierenden Substanz im menschlichen Harn nach Chloroformnarkose, Münchener mediz. Wochenschr., 1888, No. 19. Jaffé und Hilbert, Ueber Acetanilid und Acettoluid etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 295. Vergl. auch K. Mörner, ebendas., Bd. 13, 1889, S. 23. F. Blum, Ueber Thymolglykoronsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 514.

4) E. und H. Salkowski, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 12, 1879, S. 653 sowie „Ueber das Verhalten der aus dem Eiweiß durch Fäulnis

Der Paarung der Phenylpropionsäure mit dem Glykokoll geht in der Regel eine Oxydation der ersteren zu Benzoësäure voraus. Es entsteht so das Benzoyl-Glykokoll, die Hippursäure $C_6H_5 \cdot CO - NH \cdot CH_2 \cdot COOH$, deren Bildung aus ihren beiden Komponenten auch in der ausgeschnittenen überlebenden Niere vor sich geht [1]). Die Phenylessigsäure dagegen vereinigt sich direkt mit dem Glykokoll, und so entsteht die Phenacetursäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO - NH \cdot CH_2 \cdot COOH$.

Endlich ist zu erwähnen, daß ein Teil des resorbierten Phenols auf seiner Wanderung durch den Organismus eine unvollständige Oxydation zu Brenzkatechin oder Hydrochinon erfahren kann, welche dann ebenfalls als ätherschwefelsaure Kalisalze

$$C_6H_4 \begin{cases} \begin{matrix} O \\ KO \end{matrix} \rangle SO_2 \\ \begin{matrix} KO \\ O \end{matrix} \rangle SO_2 \end{cases}$$

zur Ausscheidung kommen [2]).

Die Menge dieser aromatischen Substanzen im Harn wird bedeutend vermindert bei einer Ernährung mit stickstofffreier Kost. Ja, sie können gänzlich zum Verschwinden gebracht werden, wenn man den Darmkanal mittels Jodoform oder Kalomel mehrere Tage lang desinfiziert, wodurch die Fäulnisvorgänge vollkommen unterdrückt werden. Hierdurch ist die Annahme, daß ein Teil dieser Verbindungen in den Geweben selbst gebildet würde, widerlegt [3]).

Die aromatischen Substanzen des Harns werden dagegen stark vermehrt gefunden in allen pathologischen Fällen, in denen durch den Verschluß des Darmrohrs oder durch mangelhafte Resorption ein gesteigerter putrider Zerfall der Eiweißnahrung eintritt, namentlich also

---

entstehenden aromatischen Säuren im Tierkörper", Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1882, S. 162 und 168. E. Salkowski, Ueber das Vorkommen der Phenacetursäure im Pferdeharn, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 17, 1884, S. 3010. Vergl. auch Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 9, 1885, S. 229 und 501. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 131.

1) Vergl. S. 15.

2) Baumann und Preusse, Zur Kenntnis der Oxydationen und Synthesen im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 156. Brieger, Du Bois' Archiv, 1879, Suppl. S. 67. Nencki und Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 4, 1880, S. 336. Schmiedeberg, Archiv f. exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 14, 1881, S. 306.

Eine unvollständige Oxydation erfahren übrigens auch die aromatischen Kohlenwasserstoffe im Organismus. Giebt man z. B. einem Tiere Benzol ein, so erscheint dies als Phenyl-ätherschwefelsaures Salz im Harn. Vergl. Schultzen und Naunyn, Reichert's u. Du Bois' Archiv, 1867, S. 349 sowie Nencki und Giacosa, Ueber die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 325.

3) Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 123. Vergl. namentlich auch Salkowski, ebendas., S. 265. Ueber Darmdesinfektion siehe ferner: Rovighi, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 20.

beim Ileus, bei der Peritonitis und bei tuberkulöser Darmerkrankung [1]). Dieselbe Erscheinung wird wahrgenommen, wenn man durch andauerndes Neutralisieren des Magensaftes mittels Calciumkarbonat die antiseptische Wirkung desselben aufhebt [2]).

Es ist nach dem Angeführten selbstverständlich, daß auch beim Eingeben von Phenolen oder Indol in geringen Mengen diese Stoffe unschädlich sind und als ätherschwefelsaure Salze im Harn zur Ausscheidung kommen. In größerer Menge dagegen einverleibt, werden sie nicht entgiftet; doch sollen sie besser vertragen werden, wenn man dem Organismus zugleich Sulfate zuführt [3]).

Weniger mannigfach als die bisher besprochenen Benzolderivate, sind die Verbindungen, welche aus den Fettkernen des Eiweißmoleküls durch die normale Darmfäulnis entstehen.

Es sind neben Leucin die Ammoniaksalze flüchtiger Fettsäuren, namentlich der Kapronsäure, Valeriansäure und Buttersäure [4]), ferner Methan und Wasserstoff, während der Schwefel des Eiweißes als Schwefelwasserstoff, zum geringen Teil auch als widerlich riechendes Methylmerkaptan $CH_3 \cdot SH$ [5]) abgespalten wird. Die gebildeten Fettsäuren sind als Seifen resorbierbar und werden sämtlich im Organismus vollkommen verbrannt.

Ganz ähnliche Produkte, wie aus den Fettkernen des Eiweißmoleküls, entstehen bei der Darmfäulnis des Bindegewebes und des Leims [6]). Doch hat man hier neben Leucin stets reichliche Glykokollbildung wahrgenommen. Die bei der Leimfäulnis aufgefundene Phenylpropionsäure [7]) verdankt ihre Entstehung offenbar einer Vermischung des angewandten Materials mit Eiweißstoffen.

Unter normalen Verhältnissen scheinen sich im Darmkanal durch bakterielle Einwirkung Stoffe von wesentlich anderem Charakter, als die bisher erwähnten, nicht zu bilden.

---

1) Vergl. Georg Hoppe-Seyler, Ueber die Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren im Urin bei Krankheiten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 1, wo sich die ältere Litteratur angegeben findet.

2) Kast, Ueber die quantitative Bemessung der antiseptischen Leistung des Magensaftes, 1889. Vergl. auch Kast und Baas, Münchener mediz. Wochenschr., 1888, Nr. 4.

3) Baumann, Pflüger's Archiv, Bd. 13, 1876, S. 285 und Du Bois' Archiv, 1877, S. 576. Vergl. auch Christiani, Ueber das Verhalten des Phenol, Indol und Benzol im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 273.

4) Vergl. Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 148.

5) M. Nencki u. Sieber, Zur Kenntnis der bei der Eiweißgärung auftretenden Gase, Monatshefte f. Chem., Bd. 10, 1889, S. 526. Leon Nencki, Das Methylmerkaptan als Bestandteil der menschlichen Darmgase, ebendas., S. 862.

6) Nencki, Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweißes bei der Fäulnis mit Pankreas, Bern 1876. J. Jeanneret, Zersetzung von Gelatine und Eiweiß durch Pankreasfermente, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 15, 1877, S. 353.

7) Selitrenny, Ueber die Zersetzung des Leims durch anaërobe Spaltpilze, Monatshefte f. Chem., Bd. 10, 1889, S. 908.

Dagegen erzeugt die Eiweißfäulnis außerhalb des Organismus durch weitere Zersetzungen oder Umformungen stickstoffhaltiger primärer Fäulnisprodukte auch Substanzen basischer Natur, welche den pflanzlichen Basen, den sogenannten Alkaloïden in mancher Beziehung nahe stehen. Sie sollen hier anhangsweise besprochen werden.

Im voraus sei bemerkt, daß die Fäulnis- oder Kadaveralkaloïde, welche auch als Ptomaïne bezeichnet werden, lediglich der Fettreihe angehören, während die pflanzlichen Basen vielfach, wenn auch nicht durchweg, Pyridinkerne enthalten.

Zuerst wurden derartige Stoffe im Jahre 1866 von Dupré und Bence Jones [1]), dann besonders 1873 von Selmi [2]) in Leichnamen aufgefunden. Diese Forscher gelangten indessen nicht dahin, die Kadaveralkaloïde rein darzustellen. Sie konstatierten nur, daß sich in faulenden Eiweißmassen unter Umständen stark giftige Stoffe vorfinden, welche in Bezug auf ihre Lösungs- und Fällungsmittel den pflanzlichen Alkaloïden gleichen.

Die Reingewinnung der Ptomaïne ist im wesentlichen erst Brieger [3]) zu verdanken, wennschon Nencki [4]) vor Brieger aus faulendem Leim eine zu den Ptomaïnen gehörige Base, das sogenannte Kollidin $C_8H_{11}N$, isoliert hatte.

Es ist auffallend, daß unter normalen Verhältnissen Ptomaïne im Darmkanal nie gebildet werden. Selbst einen Tag nach dem Tode vermochten weder Brieger [5]), noch Baumann und Udransky [6]) diese Stoffe im Darminhalt von Menschen oder Tieren aufzufinden. Es müssen hier gewisse Umstände deren Entstehung verhindern. Wahrscheinlich ist zur Ptomaïnbildung der Zutritt von Sauerstoff, wenigstens in geringem Grade, erforderlich. Denn daß auch die Darmbakterien Ptomaïne sehr wohl zu erzeugen vermögen, ist durch Brieger mittels Kulturen derselben in Gelatine dargelegt worden.

Brieger hat aus faulenden Kadavern und Fleischmassen von Menschen und Tieren eine große Reihe von Ptomaïnen als prächtig krystallisierende Verbindungen dargestellt.

Die in der ersten Zeit der Fäulnis isolierten Basen sind fast sämtlich nur wenig giftig. Brieger bezeichnet sie geradezu als physiologisch indifferent.

Es sind dies sowohl Monamine, wie Methylamin, Aethylamin, Dimethylamin, Diäthylamin [7]) Trimethyl- und Triäthylamin, als auch einige

---

1) Dupré und Bence Jones, Zeitschr. f. Chemie, 1866, S. 348 und Ber. d. Deutsch. chem. Ges., 1874, S. 1491.

2) Selmi, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., 1873, S. 142, 1874, S. 1491, 1875, S. 1198, 1876, S. 195, 1878, S. 1838. Vergl. auch Rörsch und Fassbender, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., 1874, S. 1064. Schwanert, ebendas., S. 1332. Moriggia und Bastini, Jahresb. d. Chem., 1875.

3) Brieger, Ueber Ptomaïne, Teil I, II u. III, Berlin 1885 bis 1886. Vergl. auch „Ueber basische Produkte (Ptomaïne) aus menschlichen Leichen, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., 1884, S. 2741.

4) Nencki, Ueber die Zersetzung der Gelatine etc., Bern 1876.

5) Brieger, Deutsche mediz. Wochenschr., 1887, S. 469.

6) Baumann u. Udránsky, Ueber das Vorkommen von Diaminen, sogenannten Ptomaïnen, bei Cystinurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 586.

7) O. Bocklisch, Ueber Ptomaïne aus gefaulten Fischen, Brieger's

Diamine. Von letzteren ist namentlich regelmäßig gefunden worden das Kadaverin, neben welchem dann weiterhin auch das Putrescin auftritt.

Das Kadaverin ist nach den Untersuchungen von LADENBURG [1]) Pentamethylendiamin

$$\begin{array}{l} CH_2 - CH_2 - NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 - CH_2 - NH_2 \end{array}$$

während das Putrescin von BAUMANN und UDRANSKY [2]) als Tetramethylendiamin

$$\begin{array}{l} CH_2 - CH_2 - NH_2 \\ | \\ CH_2 - CH_2 - NH_2 \end{array}$$

erkannt wurde.

Intermediär auftretende synthetische Vorgänge bei bakteriellen Einwirkungen sind häufig beobachtet. Das bekannteste Beispiel hierfür bildet ja die Entstehung der Buttersäure aus zwei Milchsäuremolekülen.

Nach BAUMANN und UDRANSKY kann man sich daher vielleicht auch die Bildung der Diamine in der Weise denken, daß sie aus zwei Molekülen der Monamine unter Sauerstoffaufnahme hervorgehen:

$$2\ C_2H_5 \cdot NH_2 + O = H_2O + \begin{array}{l} CH_2 - CH_2 - NH_2 \\ | \\ CH_2 - CH_2 - NH_2 \end{array}$$

Das Kadaverin und das Putrescin finden sich noch in sehr später Zeit der Fäulnis.

Daneben beginnt allmählich, etwa vom 3. Tage nach dem Tode an, auch das Auftreten einer ziemlich giftigen Substanz, welche in größeren Dosen kurareähnliche Wirkungen zeigt. Diese ist nichts anderes als Neurin:

$$N\begin{cases} CH_3 \\ -CH = CH_2 \\ OH \end{cases} \text{Trimethyl-vinyl-ammonium-hydroxyd.}$$

Die Muttersubstanzen dieser Base sind zweifellos die Lecithine der Gewebe. Diese komplizierten, ätherartigen Verbindungen zerfallen bereits im allerersten Stadium der Fäulnis in Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und in das unschädliche Cholin (Trimethyl-oxäthylen-ammonium-hydroxyd [3]).

Letzteres findet sich nach BRIEGER in den von dem eigentlichen Zersetzungsvorgange oft noch gar nicht betroffenen Organen einzig und allein von allen basischen Stoffen, so daß es fraglich bleibt, ob der Zerfall der Lecithine in der That auf die Thätigkeit von Bakterien zurück-

---

Untersuchungen über Ptomaïne, III, S. 56. Vergl. auch Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 18, 1885, S. 86 und 1922.

1) LADENBURG, Ueber die Identität des Kadaverins mit dem Pentamethylendiamin, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 19, 1886, S. 2585. Vergl. auch BRIEGER, Ptomaïne, III, S. 100.

2) BAUMANN und UDRANSKY, Ueber die Identität des Putrescins und des Tetramethylendiamins, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 21, 1888, S. 2938. Vergl. auch Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 567.

3) Vergl. S. 70.

zuführen ist, welche bereits vom Darm aus in die Gewebe übergetreten sind. Es macht vielmehr den Eindruck, als ob die Lecithine sich in ihre Komponenten auflösen, infolge der schon unmittelbar nach dem Tode sich geltend machenden energischen Reduktionsfähigkeit der Gewebe [1]).

Während das Neurin aus dem Cholin durch Wasserentziehung hervorgeht, bildet sich bei der Fäulnis nun bald auch ein Oxydationsprodukt des Cholins, welches BRIEGER als Muscarin bezeichnet, da es sowohl in seiner elementaren Zusammensetzung ($C_5H_{15}NO_3$), als auch in seinen toxischen Wirkungen dieser pflanzlichen Base gleicht.

Neben diesen beiden Cholinabkömmlingen tritt früher oder später noch ein physiologisch indifferentes Diamin auf (von der elementaren Zusammensetzung $C_5H_{14}N_2$), welches dem Kadaverin isomer ist und von BRIEGER als Neuridin bezeichnet wird.

Nach etwa vierzehntägiger Fäulnis sind das Neurin, Muscarin und Neuridin verschwunden. Man findet jetzt neben dem Kadaverin und Putrescin öfter auch Saprin, eine weitere ungiftige Diaminbase von unbekannter Konstitution.

Da von den bisher aufgeführten Basen nur die beiden Cholin- beziehungsweise Lecithinabkömmlinge giftig sind, kann man wohl behaupten, daß aus den Proteïnsubstanzen im ersten Stadium der Fäulnis, welches sich ziemlich weit erstrecken kann, stark giftige Substanzen nicht entstehen. Exquisit toxische Stoffe aus faulendem Fleisch zu gewinnen, gelang BRIEGER frühestens nach 7 Tagen und auch dann nur in minimalen Mengen.

Erst als er wochenlang gefaulte Kadaver zur Untersuchung brachte, vermißte er größtenteils die in früheren Stadien gefundenen Basen und fand an ihrer Stelle neue, welche zwar nicht durchweg, aber größtenteils sehr giftig sind.

Die Befunde sind keineswegs konstant, sondern wechseln in den verschiedenen Stadien der Zersetzung, wobei auch äußere Umstände sowie die Natur der faulenden Materie von Einfluß sind.

Es ist möglich, daß diese giftigen Stoffe durch sehr einfache chemische Prozesse aus ungiftigen entstehen. Die Bildung des Neurins und Muskarins aus dem Cholin bietet ein derartiges Beispiel.

So wandelte LADENBURG [2]) das Kadaverin durch Destillation seines Chlorhydrates in das giftige Piperidin ($C_5H_{11}N$) um. Obwohl BRIEGER dem Piperidin weder innerhalb, noch außerhalb des Organismus bei seinen Untersuchungen begegnet ist, hält er den Gedanken nicht für ausgeschlossen, daß durch einfache Abspaltung von Ammoniak aus dem nicht giftigen Kadaverin, auch vermöge der Aktion bakterieller Kräfte eine giftige Substanz entstehen kann.

Daß auch durch ganz einfache Anlagerung von bestimmten Radikalen die Wirkung an und für sich indifferenter Substanzen total verändert wird, zeigten weitere Versuche von BRIEGER [3]).

Als er nämlich aus dem Putrescin die tetramethylierte Base darstellte, zeigte sich diese, im Gegensatz zu ihrer Muttersubstanz, enorm giftig.

---

2) Ueber Ptomaïne, II, S. 34.

3) LADENBURG, Piperidin aus Pentamethylendiamin, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 18, 1885, S. 3100.

1) Ueber Ptomaïne, III, S. 104.

Es hat sich bald das Bedürfnis herausgestellt, die giftigen Ptomaïne von den nicht giftigen durch eine Bezeichnung zu trennen. Erstere werden infolgedessen nach dem Vorschlage von Brieger Toxine genannt.

Da nun aber auch die völlig frischen Gewebe, als normale Stoffwechselprodukte, Substanzen basischer Natur enthalten, wie die Xanthinbasen und das Kreatin nebst seinen Abkömmlingen, erscheint es zweckmäßig, diese Verbindungen, im Gegensatz zu den basischen Produkten der bakteriellen Einwirkung, nach dem Vorgange von Gautier [2]), als Leucomaïne (λεύκωμα = Eiereiweiß) zu bezeichnen.

Es würde zu weit führen, sämtliche von Brieger und seinen Schülern [3]) isolierten Toxine hier zu betrachten, deren Konstitution größtenteils unbekannt ist. Nur ein Beispiel soll von der unglaublich toxischen Wirkung dieser Stoffe eine Anschauung geben.

Nach dreiwöchentlicher Fäulnis von fünfzehn menschlichen Lebern und zwölf Milzen gewann Brieger einige Gramm einer Base, welche er als Mydalëin (μυδαλέος = faul) bezeichnet.

Als einer Katze 5 mg des reinen salzsauren Mydaleïns, aus der Platinverbindung hergestellt, subkutan injiziert wurden, „trat sofort Erweiterung der Pupillen auf, dieselben reagierten nicht mehr auf Lichteinfall, aus den Augen stürzten unaufhörlich Thränen, und das Tier leckte fortwährend mit der Zunge. Profuse Diarrhöen und Erbrechen weißlicher Massen erfolgte sodann. Die Speichelsekretion wurde allmählich abundanter, auch die Pfoten des Tieres bedeckten sich reichlich mit Schweiß; das Tier legte sich dann auf die Seite und verfiel in einen lethargischen Zustand. Plötzlich schreckt es auf, die Atmung wird hastig, wobei das Tier krächzende Laute ausstößt, sich aufrichtet, bald aber wieder zusammenbricht. Zeitweise durchzucken heftige Stöße das Tier, besonders auf äußere Reize hin. Bald sind die beiden Hinterbeine paralytisch, werden schleifend nachgeschleppt, nachher werden auch die Vorderextremitäten gelähmt, so daß das Tier nicht mehr imstande ist, sich vorwärts zu bewegen. Hierzu gesellen sich krankhafte Zuckungen in der Bauch- und Rückenmuskulatur; der Kopf wird flach auf die Erde gedrückt, die Beine sind ausgespreizt; die anfangs äußerst frequente Atmung wird immer langsamer und mühevoller, die Weichen werden dabei stark eingezogen. Die Pupillenstarre läßt allmählich nach; das Tier geriet in einen soporösen Zustand und ging in demselben zu Grunde. Bei der Obduktion fand sich diastolischer Herzstillstand, die Därme wenig gefüllt mit dünnem, flüssigem Sekret, die Schleimhaut etwas injiziert“ [4]).

Von allen übrigen von Brieger in Kadavern aufgefundenen Toxinen sei nur noch das Methyl-guanidin erwähnt, weil dessen Konstitution ermittelt worden ist. Es wurde neben anderen Basen aus vier Wochen faulendem Pferdefleisch isoliert.

Dasselbe ist bei weitem weniger giftig als das Mydaleïn, doch töten 2 dg ein Meerschweinchen im Verlauf von 20 Minuten.

---

2) Armand Gautier, Sur les alcaloïdes derivés de la destruction bactérienne ou physiologique des tissus animaux, Paris 1886. Vergl. auch Brieger, Ptomaïne, III, S. 8.

3) Ausführliche Angaben der einschlägigen Litteratur finden sich bei Brieger als Anhang seiner drei Monographien.

4) Ueber Ptomaïne, II, S. 51.

Als Quelle des Methylguanidins ist zweifellos das in der normalen Muskelsubstanz vorhandene Kreatin zu betrachten, welches durch einen Oxydationsvorgang in das genannte Toxin seitens der Bakterien übergeführt wird:

$$C\begin{cases}NH_2\\(NH)\\NH-CH_2-CH_2-COOH\end{cases} + 3\,O = C\begin{cases}NH_2\\(NH)\\NH-CH_3\end{cases} + H_2O + 2\,CO_2$$

Guanidinpropionsäure (Kreatin) — Methyl-guanidin

Es ist nach diesen Ausführungen ohne weiteres verständlich, daß in gewissen Stadien der Fäulnis begriffene Fleisch- oder andere Eiweißspeisen unter Umständen zu Vergiftungen Veranlassung geben können. Denn, wie bereits erwähnt wurde, gelangen die Ptomaïne zur Resorption und wirken daher auch vom Darm aus, wennschon nicht so stürmisch, wie bei direkter Einverleibung in die Säftemasse.

Es sind solche Intoxikationen mit verdorbenem Fleisch, Käse und namentlich mit Wurst, sogenannter Botulismus, meist mit sehr schweren Erscheinungen, wiederholt beobachtet worden [1]).

Die Toxine werden durch Abkochen derartiger Speisen keineswegs zerstört, wohl aber können sie aus denselben in die Kochflüssigkeit übergehen.

Sehr auffallend ist die Thatsache, daß auch in lebenden Tieren sehr wirksame Toxine bisweilen gefunden sind.

Schon lange waren in England Vergiftungen nach dem Genuß von Miesmuscheln (Mytilus edulis) beobachtet worden. In Deutschland wurde man auf diese Erscheinung aufmerksam, als im Oktober 1885 in Wilhelmshaven eine Massenvergiftung unter denselben Umständen beobachtet wurde [2]).

Bei den beteiligten Individuen traten, je nach der Menge der genossenen Muscheln, kurz danach, oder erst im Verlaufe von mehreren Stunden, Reaktionslosigkeit der Pupillen und bald darauf, ähnlich wie nach Kurarevergiftung, schwere Lähmungserscheinungen ein, die in einzelnen Fällen nach 2—3 Stunden mit dem Tode endigten.

Brieger hat aus den giftigen Muscheln ein Toxin rein dargestellt, welches von ihm analysiert und als Mytilotoxin beschrieben worden ist. Es hat die Zusammensetzung $C_6H_{15}NO_2$ und gehört vielleicht in die Cholingruppe, was namentlich auch dadurch wahrscheinlich wird, dass neben dem Mytilotoxin sehr viel ungiftiges Betaïn (Trimethylglykokoll) $HO-\underset{\displaystyle CH_2-COOH}{\underset{|}{N(CH_3)_3}}$ [3]) aus den Muschelextrakten gewonnen wurde.

---

1) Vergl. die Handbücher der Toxikologie. „Ein Ptomaïn aus giftigem Käse" isolierte in neuerer Zeit Vaughan, Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 10, 1886, S. 146. „Ueber einige in der giftigen Wurst aufgefundene Basen" berichtet Alex. Ehrenberg, Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 11, 1887, S. 239.

2) Vergl. Brieger, Ueber Ptomaïne, III, S. 65. Vergl. auch M. Wolff, Die Lokalisation des Giftes in den Miesmuscheln, Virchow's Archiv, Bd. 103, 1886, S. 187.

3) Vgl. S. 71.

Daß die Bildung des Giftes in dem Körper der Tiere selbst vor sich geht, beweist die Thatsache, daß das stagnierende Wasser, in welchem die giftigen Muscheln gefunden werden, selbst ungiftig ist.

Brieger nimmt an, „daß die Bildung des Muschelgiftes durch Fäulnisprozesse angeregt wird. Bei dem geringen Stoffwechsel und der Lebenszähigkeit der niederen Tiere überhaupt ist es begreiflich, wenn in den ersten Stadien perverser Umsetzungen in ihren Gewebsteilen, durch die vielleicht der Anstoß zur Bildung des Giftes gegeben wird, das Leben nicht erlischt“. „Jene Umsetzungen werden in dem faulen Wasser eingeleitet, hören aber sofort wieder auf, wenn die Tiere in frisches Wasser versetzt werden“, wonach man regelmäßig eine Entgiftung der Muscheln wahrnimmt.

Als Brieger gesunde Muscheln nur drei Tage außer Wasser gehalten hatte, konnte er aus ihnen Absude darstellen, welche Hunde unter Vergiftungserscheinungen tödteten.

Was die Methode anbelangt, nach welcher Brieger die Ptomaïne aus den Organen darstellte, so hat diese mit dem Stas-Dragendorff-schen Verfahren, nach welchem vegetabilische Alkaloïde aus tierischen Geweben bei forensischen Untersuchungen isoliert werden, nichts gemein.

Die Methode von Brieger geht zunächst darauf hinaus, die Ptomaïne in Form von unlöslichen Quecksilberchlorid-Doppelsalzen aus ihren Lösungen niederzuschlagen, nachdem vorher durch successive Fällungen möglichst alle übrigen Stoffe entfernt sind.

Die fein zerhackten Massen werden zunächst mit schwach salzsäurehaltigem Wasser wenige Minuten lang ausgekocht. Dann wird filtriert und das Filtrat zur Syrupdicke eingedampft. Nimmt man diesen Syrup mit absolutem Alkohol auf, so kann man hierdurch die vorhandenen Eiweißstoffe und viele Salze im Rückstande lassen und so beseitigen. Die filtrierte alkoholische Lösung wird von weiteren fremden Stoffen durch Zusatz von alkoholischer Bleiacetatlösung gereinigt, welche die Ptomaïne nicht ausfällt.

Nach Entfernung des Bleies durch Schwefelwasserstoff und wiederholtem Eindampfen und Aufnehmen mit absolutem Alkohol werden die salzsauren Ptomaïne aus alkoholischer Lösung durch alkoholische Sublimatlösung als Quecksilberdoppelsalze gefällt.

Der so erhaltene Niederschlag enthält außer den fraglichen Ptomaïndoppelsalzen immer noch andere Stoffe. Aber letztere sind in heißem Wasser unlöslich und bleiben daher beim Auskochen des Niederschlages zurück.

Das Quecksilberfiltrat wird durch Einleiten von Schwefelwasserstoff von dem Metall befreit und nach dem genauen Neutralisieren zur Trockene gedampft.

Nimmt man nunmehr den Rückstand mit absolutem Alkohol auf, so bedarf trotz aller vorausgegangenen Operationen die Lösung immer noch einer endgültigen Reinigung.

Die Ptomaïne werden nämlich jetzt durch Phosphormolybdänsäure gefällt und aus dem Niederschlag durch Bleiacetat in Freiheit gesetzt. Das Blei wird durch Schwefelwasserstoff entfernt, und endlich können die reinen Ptomaïne mit absolutem Alkohol aufgenommen werden.

Die Trennung der einzelnen Basen von einander geschieht durch die Darstellung ihrer Doppelsalze mit Goldchlorid, Platinchlorid oder ihrer

Pikrinsäureverbindungen, welche meist ziemlich abweichende Lösungsverhältnisse besitzen.

Aus den Platin- oder Golddoppelsalzen erhält man endlich die salzsauren Ptomaïne durch Entfernung der Metalle mittels Schwefelwasserstoff, während sich aus den Pikraten die Pikrinsäure leicht eliminiren läßt durch Aufnahme der Ptomaïnpikrate in Wasser, Ansäuern mit Salzsäure und Ausschütteln der Flüssigkeit mit Aether, welcher die Pikrinsäure vollständig aufnimmt.

Zur Darstellung speziell der Diamine aus wäßrigen Extrakten von Organen oder aus Harn haben in neuerer Zeit BAUMANN und UDRANSKY [1]) eine bequemere Methode angegeben.

Diese besteht in der Ueberführung der Diamine in ihre Benzoylverbindungen, welche in Wasser ganz unlöslich und sehr beständig sind.

Handelt es sich zum Beispiel um die Gewinnung von Kadaverin und Putrescin aus einer fauligen Eiweißlösung, so wird die Flüssigkeit bis auf ein kleines Volumen abdestilliert, wobei nur das Indol, das Skatol und die Phenole übergehen.

Wird der filtrierte Rückstand mit dem gleichen Volumen 10-proz. Natronlauge unter allmählichem Zugeben von Benzoylchlorid geschüttelt, so scheiden sich die Benzoësäureäther der Diamine als undeutlich krystallinische Niederschläge aus.

Dieselben werden erst nach mehrtägigem Stehen abfiltriert, mit Wasser gewaschen, bis dasselbe völlig klar abläuft, abgepreßt, in absolutem Alkohol gelöst und wieder mit Wasser gefällt. Schließlich werden sie nochmals in wenig warmen Alkohol aufgenommen und in die 20-fache Menge Aether eingegossen, aus welchem die Benzoylverbindung des Putrescins beim Abkühlen herauskrystallisiert (Schmp. 176 ^{0}), während diejenige des Kadaverins gelöst bleibt und erst nach dem Verdunsten des Aethers in Krystallen gewonnen wird (Schmp. 130 ^{0}).

Die beiden Benzoyldiamine werden in alkoholischer Lösung erst durch zweitägige Einwirkung von konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbade vollkommen zersetzt. Unter Bindung der Basen an Salzsäure wird Benzoësäure abgespalten. Sie fällt bei der Verdünnung der Flüssigkeit mit Wasser aus und wird durch Ausschütteln mit Aether völlig entfernt.

Die alkoholischen Lösungen der Diamine geben mit alkoholischem Platinchlorid gelbe krystallisierende Doppelsalze, die wäßrigen Lösungen dagegen mit Pikrinsäure schön krystallisierende Pikrate. Durch Natronlauge in Freiheit gesetzt, geben die Diamine, namentlich beim Erwärmen, den eigentümlichen Geruch, welchen auch das Sperma erzeugt.

Unter gewissen pathologischen Verhältnissen kann auch im Darmkanal Ptomaïnbildung stattfinden, wennschon dieser Vorgang sehr selten ist.

Da beim Einführen von Ptomaïnen in den Darmkanal von Tieren diese Stoffe zur Resorption und zur Ausscheidung mit dem Harn gelangen, haben BAUMANN und UDRANSKY [2]) fast bei allen gewöhnlichen

1) BAUMANN und UDRANSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 564.

2) BAUMANN und UDRANSKY, a. a. O., S. 583 u. 586.

Infektionskrankheiten den Harn auf Ptomaïne untersucht, aber stets mit negativem Erfolge.

Auch in den Darmentleerungen bei verschiedenen Erkrankungen konnten BAUMANN und UDRANSKY keine Spur dieser Körper ermitteln. In einem Falle bei Darmverschluß, wo nach 8 Tagen die erste Entleerung erfolgte, war dieselbe — ebenso wie der Harn — frei von Diaminen.

Dagegen scheinen bei zwei, allerdings sehr differenten *pathologischen Zuständen regelmäßig Ptomaïne* im Harn und *in den Fäkalien vorhanden zu sein.*

Es ist dies die Cholera [1]) und ferner die sogenannte Cystinurie [2]), eine chronische Stoffwechselanomalie, bei welcher keine anderen pathologischen Veränderungen hervortreten, als daß der Schwefel der Proteïnsubstanzen nicht, wie in der Norm, vollkommen als Schwefelsäure oder als Aetherschwefelsäure im Harn erscheint, sondern, zum Teil wenigstens, in einer sehr schwer löslichen, schwefelhaltigen organischen Verbindung, dem Cystin:

$$\begin{array}{ccc} CH_3 & & CH_3 \\ | & & | \\ C\langle{}^{NH_2}_{S}\text{———} & {}^{NH_2}_{S}\rangle & C \\ | & & | \\ COOH & & COOH \end{array} = \text{Disulfid der Amido-Aethylidenmilchsäure [3]).}$$

Doch hat die Ausscheidung des Cystins eine andere Bedeutung, als die gleichzeitig vorhandene Ptomaïnurie. Denn die Untersuchung der Fäkalien von derartig Kranken ergab ebenso konstant einen Ptomaïngehalt, als das Cystin darin vermißt wurde. Sein Auftreten im Harn muß also auf abnorme innere Stoffwechselvorgänge bezogen werden.

Nach den vorliegenden Beobachtungen scheint die Anschauung gerechtfertigt, daß bei der Cholera sowohl, wie bei der Cystinurie im Darminhalt Mikroorganismen besonderer Art thätig sind, welche die Richtung der Fäulnisprozesse in abnormer Weise beeinflussen, so daß schnell Produkte erzeugt werden, die seitens der gewöhnlichen Darmbakterien erst beim Zutritt der Luft und auch dann viel langsamer aus den stickstoffhaltigen Nährsubstraten gebildet werden.

Dieser pathologischen Beobachtung entspricht die von BRIEGER [4])

---

1) Vergl. BRIEGER, Berliner klin. Wochenschrift, 1887, S. 819. Auch in einem Falle von Dysenterie und in einem anderen von heftiger Cholerine hat in neuester Zeit ROOS geringe Mengen von Diaminen in den Faeces nachgewiesen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 192.

2) BRIEGER und STADTHAGEN, Berliner klin. Wochenschrift, 1889, Nr. 16 und Archiv f. pathol. Anat., Bd. 115, Heft 3. BAUMANN und UDRANSKY, Ueber das Vorkommen von Diaminen, sogenannten Ptomaïnen, bei Cystinurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 562 und Bd. 15, 1891, S. 77.

3) Vergl. KÜLZ, Zur Kenntnis des Cystins, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 1, wo sich die ältere Litteratur angegeben findet. BAUMANN, Ueber Cystin und Cysteïn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1883, S. 300. BAUMANN und GOLDMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 261. BAUMANN und BRENZINGER, Zur Kenntnis des Cystins und Cysteïns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 552.

4) BRIEGER, Zur Kenntnis der Stoffwechselprodukte des Cholerabacillus, Berliner klin. Wochenschrift, 1887 u. 1888 sowie Archiv f. patholog. Anatomie, Bd. 115, S. 486.

gefundene Thatsache, daß in Reinkulturen des Cholerabacillus, sowie in den Kulturen der FINKLER-PRIOR'schen Mikrobe der Cholerine[1]) das Auftreten von Pentamethylendiamin bereits nach 24 Stunden in sehr erheblicher Menge nachweisbar ist. Derartige Kulturen verbreiten deshalb, wie die frischen Reiswasserstühle und der Athem der Cholerakranken, den spermaähnlichen Geruch, welcher den Diaminen im freien Zustande eigen ist.

Daß die schweren Erscheinungen der Cholera durch das Tetra- oder Pentamethylendiamin verursacht werden, ist bei der physiologischen Indifferenz dieser Ptomaïne ausgeschlossen. Es müssen demnach durch die Mikroben der Cholera im Darmkanal noch andere Stoffe giftiger Art erzeugt werden.

BRIEGER fand in der That in Cholerakulturen, welche er erst nach einigen Wochen untersuchte, neben Putrescin und Kadaverin noch das giftige Methylguanidin und ferner auch einige spezifische Toxine, von denen das eine Tiere unter stetiger Herabsetzung der Temperatur tötet. Abgesehen von diesen Basen enthalten die Cholerakulturen außer Indol stets auch Nitrite[2]). Giebt man zur Flüssigkeit verdünnte Schwefelsäure, so wird die salpetrige Säure frei und wirkt auf das Indol unter Bildung von rotem Nitrosoindol[3]). Diese sogenannte Cholerareaktion ist keineswegs für die Produkte des Kommabacillus charakteristisch, da auch andere nicht pathogene Fermentorganismen Indol neben Nitriten aus Proteïnsubstanzen erzeugen.

In der Absicht, womöglich das giftige Prinzip anderer Infektionskrankheiten zu isolieren, hat BRIEGER[4]) weiterhin auch die Produkte untersucht, welche sich in den Kulturen des KOCH-EBERTH'schen Typhusbacillus, sowie der ROSENBACH'schen Mikrobe des Tetanus vorfinden.

Als BRIEGER den Typhusbacillus auf sterilisiertem Traubenzucker oder auf Stärke züchtete, bildete er daraus nur Gährungsmilchsäure neben Aethylalkohol.

Dagegen gestaltet sich seine Einwirkung auf sterilisirtem Fleischbrei ganz abweichend von den gewöhnlichen bakteriellen Zersetzungen. Denn von einer Indolbildung, dem Entstehen anderer aromatischer Produkte oder von Schwefelwasserstoff ist zu keiner Zeit, selbst nach 8 Wochen, etwas zu bemerken.

Die nach 8—14 Tagen vorgenommene Untersuchung auf Ptomaïne ergab wiederholt die Anwesenheit eines sehr giftigen basischen Pro-

---

1) Vergl. O. BOCKLISCH, Ueber Ptomaïne aus Reinkulturen von Vibrio Proteus (FINKLER und PRIOR), Ber. d. Deutschen chem. Ges., Bd. 20, 1887, S. 1441.

2) Vergl. S. 88.

3) E. SALKOWSKI, Ueber das „Cholerarot“ und das Zustandekommen der Cholerareaktion, Virchow's Archiv, Bd. 90, 1887, S. 366. Vergl. auch BRIEGER, Physiol. Centralblatt, Bd. 1, S. 643 und Virchow's Arch., Bd. 90, S. 614.

4) BRIEGER, Ueber Ptomaïne, III, S. 81. Vergl. auch „Zur Kenntnis des Tetanin und des Mytilotoxin“, Archiv f. pathol. Anat., Bd. 112, 1888, S. 549 sowie Bd. 115, 1889, S. 483. Ferner: „Zur Kenntnis der Bildung von Ptomaïnen und Toxinen durch pathogene Bakterien“, Sitzungsberichte d. Berl. Akad. d. W., Januar 1889.

duktes, dessen Menge aber stets eine sehr geringe war. Diese „Typhotoxin" genannte Base, Meerschweinchen oder Mäusen einverleibt, bewirkt bei diesen Tieren bald einen lähmungsartigen, lethargischen Zustand, in welchem sie, nachdem starke Diarrhöen vorausgegangen sind, nach 24—48 Stunden sterben. Neben dem Typhotoxin finden sich unter Umständen auch ungiftige Ptomaïne, wie z. B. das Neuridin, in dem Nährsubstrat.

Im Gegensatz zu den Typhuskulturen entwickelt die auf sterilisiertem Fleischbrei gezüchtete Tetanus-Mikrobe in Massen die Produkte der stinkenden Fäulnis.

Nach 8 Tagen enthält die Kultur neben recht viel Ammoniak eine schön krystallisierende Base, das Tetanin, von der Zusammensetzung $C_{13}H_{30}N_2O_4$, welches, verschiedenen Tieren einverleibt, den gleichen Symptomenkomplex vermittelt, den wir beim Menschen als das Krankheitsbild des Tetanus zusammenfassen. Die Tiere gehen unter klonischen und tonischen Krämpfen von heftiger Intensität zu Grunde. Namentlich bei vergifteten Meerschweinchen kommen die für den Tetanus des Menschen so charakteristischen Stöße sowie der Opisthotonus recht deutlich zu Augenschein.

Von anderen Ptomaïnen sind aus den Tetanuskulturen isoliert worden das Putrescin, sowie ein Toxin von der Zusammensetzung $C_5H_{11}N$, welches zuerst Lähmung bewirkt, dann aber, wie das Tetanin, unter Krämpfen zu Tode führt, doch bedarf es hierzu relativ großer Gaben.

In der Voraussetzung, daß die in die Säftemasse gelangten pathogenen Bakterien auch dort chemische Gifte aus gewissen Organbestandteilen abspalten, untersuchte BRIEGER [1]) den amputierten Arm eines Tetanuskranken und konnte in der That aus diesem ebenfalls das Tetanin rein darstellen.

Größere Quantitäten von pathogenen Toxinen aus frischen Kadavern zu erhalten, ist a priori nicht zu erwarten, da jedenfalls der Tod erfolgt, sobald das für den Organismus erträgliche Maximum der Toxinbildung erreicht ist.

Bis vor ganz wenigen Jahren galten die von BRIEGER isolierten Toxine als die einzigen giftigen Stoffwechselprodukte der pathogenen Fermentorganismen.

Doch mußte es schon auffallen, daß in den Kulturen des Milzbrandbacillus von Toxinen nur das Methylguanidin gefunden wurde, welches die furchtbare Wirkung der Anthraxmikroben kaum erklären konnte.

Hierzu kam noch, daß auch in den Nährflüssigkeiten des LÖFFLERschen Diphtheriebacillus Toxine nicht nachgewiesen werden konnten, trotzdem die filtrierte und bakterienfreie Flüssigkeit hervorragend giftige Eigenschaften zeigte. LÖFFLER [2]) versuchte selbst das giftige Prinzip seiner Kulturen zu isolieren und stellte die Behauptung auf, daß es sich um einen Körper aus der Klasse der Proteïnsubstanzen handle. Zu demselben Resultat gelangten die französischen Forscher

---

1) BRIEGER, Ueber das Vorkommen von Tetanin bei einem an Wundstarrkrampf erkrankten Individuum, Berlin. klin. Wochenschrift, 1888, Nr. 17.

2) LÖFFLER, Deutsche mediz. Wochenschrift, 1890, Nr. 5 u. 6.

Roux und Yersin [1]), welche die Reinkulturen der Diphtheriemikrobe im Pasteur'schen Institut untersuchten.

Hierauf haben Brieger und Fränkel [2]) diesen Stoff aus den Nährlösungen des Löffler'schen Bacillus zuerst dargestellt und näher charakterisiert.

Es ist in der That eine nicht diffusible Proteïnsubstanz, welche sich aus der durch Thonzellen filtrierten Flüssigkeit zwar nicht mittels Kochsalz, wohl aber durch Ammoniumsulfat aussalzen läßt. Mit Hülfe der Dialyse wird die Fällung vom Salz befreit und dann aus wäßriger Lösung durch Alkohol als leichtes, weißes, krümliges Pulver gefällt.

Seine neutrale Lösung koaguliert nicht beim Kochen, ist fällbar durch Kohlensäure, Ferrocyankalium und Essigsäure und durch alle übrigen Fällungsmittel der Eiweißstoffe, mit alleiniger Ausnahme der Salpetersäure. Sämtliche Farbenreaktionen der Eiweißstoffe treten ein. Die elementare Zusammensetzung der schwefelhaltigen Substanz entspricht etwa derjenigen der Albumosen und Peptone.

Brieger und Fränkel bezeichnen die Substanz als „Toxalbumin“. Ihre Unfähigkeit, in wäßriger Lösung zu koagulieren, die Indifferenz gegen die Kochsalzsättigung sowie gegen Salpetersäure, endlich ihre Zusammensetzung verweisen sie in die Gruppe der Deuteroalbumosen, von denen viele durch Salpetersäure erst bei gleichzeitiger Sättigung ihrer Lösung mit Kochsalz ausgefällt werden.

Diese Albumose der Diphtheriekulturen ist, in sehr geringen Mengen direkt in die Säftemasse gebracht, ungemein giftig und ruft bei empfänglichen Tieren dieselben Erscheinungen hervor, welche sonst die Löffler'schen Mikroben veranlassen, namentlich auch die charakteristischen Lähmungen. Der Tod erfolgt allerdings erst spät, nach Wochen oder Monaten.

Beim Erhitzen auf 60° wird die Substanz toxisch unwirksam. Sie verträgt aber das Eindunsten ihrer Lösung bei 50°, selbst bei Gegenwart von freier Salzsäure.

Ebenso wie die Diphtheriekulturen scheinen fast alle Nährlösungen der pathogenen Bakterien giftig wirkende Proteïnsubstanzen zu enthalten, auch diejenigen, welche energisch wirksame Toxine liefern.

Nachdem zuerst Hankin [3]) aus den Anthraxkulturen eine giftige Eiweißsubstanz isoliert hatte, ist auch dieser Befund von Brieger und Fränkel [4]) bestätigt worden. Sydney-Martin [5]) stellte kürzlich fest, daß diese Stoffe der Milzbrandkulturen Albumosen sind und sich in eine Proto- und Deuteroalbumose scheiden lassen. Beide Substanzen wirken toxisch auch dann, wenn sie der Siedehitze ausgesetzt waren.

Giftige Proteïnstoffe enthalten auch die Typhus-, Tetanus- und Cholera-

---

1) Roux und Yersin, Contribution à l'étude de la diphthérie, Annales de l'Institut Pasteur, 1889, S. 273.

2) Brieger und Fränkel, Untersuchungen über Bakteriengifte, Berlin. klin. Wochenschrift, 1890, S. 241 und S. 268.

3) E. Hankin, British Medical Journal, Juli 1890.

4) Brieger und Fränkel a. a. O.

5) Sidney-Martin, Die chemischen Produkte des Wachsthums von Bacillus anthracis und ihre physiologische Wirkung, Proc. Roy. Soc. London, Bd. 48, 1890, S. 78.

kulturen. Sie zeigen aber nach BRIEGER und FRÄNKEL, im Gegensatz zu den bisher genannten Toxalbumosen, den Charakter der Globuline[1]).

Zu den Toxalbumosen müssen endlich gewisse Bestandtheile des KOCH'schen Tuberculins gezählt werden[2]), welche sich den Extrakten der KOCH'schen Kulturen durch viel Alkohol oder durch Aussalzen mittels Ammoniumsulfat entziehen lassen. Die Fällung besteht vorwiegend aus Deuteroalbumosen. Ferner fand KÜHNE regelmäßig in der Lösung nicht aussalzbares Pepton und Tryptophan, welche er in den Kulturen auch aus reiner Protalbumose sich bilden sah.

Einige von diesen Eiweißgiften scheinen in noch bedeutend geringeren Dosen, als die basischen Toxine, eine furchtbare Wirkung zu entfalten, so daß ihr Effekt vielleicht nicht als ein direkter, sondern als ein nach Art der Enzymwirkung zustande kommender aufzufassen ist.

Sehr bemerkenswert ist die Thatsache, daß, im Gegensatz zu den Toxinen, die toxischen Proteïnsubstanzen, vom Magen aus einem Tiere einverleibt, unwirksam sind. Dies haben TIZZONI und CATTANI[3]) wenigstens für den giftigen Eiweißkörper der Tetanuskulturen festgestellt. Durch die Verdauungssekrete scheinen demnach die Toxalbumine und Toxalbumosen entgiftet zu werden.

Abgesehen von diesen Produkten des bakteriellen Stoffwechsels sind toxisch wirkende Proteïnsubstanzen auch in gewissen Tieren und Pflanzen gefunden worden.

So ist namentlich die Eiweißnatur der Schlangengifte in neuerer Zeit durch eingehende Untersuchungen definitiv erwiesen worden. Die Sekrete der verschiedenen Schlangen sind nicht völlig gleich zusammengesetzt, manche enthalten giftige Globuline, andere wieder Toxalbumosen, primäre sowohl, als auch Deuteroalbumosen. Auch leicht diffusible Toxo-Peptone scheinen in einigen dieser Flüssigkeiten gefunden zu sein. Die rein dargestellten Stoffe, von denen meist verschiedene in demselben Sekret vorhanden sind, erweisen sich ebenso giftig, wie die nativen Drüsensäfte. Nur die globulinartigen Körper unter ihnen werden durch Kochen mit Wasser koaguliert und büßen damit ihre toxischen Eigenschaften völlig ein, während die Wirkung der Toxalbumosen und Toxopeptone hierdurch höchstens abgeschwächt wird. Bisher wurden eingehend untersucht die Sekrete der Stiefelschlange (Copper-head), der Klapperschlange (Crotalus adamanteus), der Moccasinschlange (Toxicophis piscivorus[4]), ferner der Brillenschlange (Naja tripudians) und der indischen Viper (Daboia Russellii)[5]).

---

1) Vergl. auch KITASATO, Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 10, 1891, S. 267.

2) M. HAHN, Berliner klin. Wochenschrift, 1891, S. 741. HUNTER, Brit. Med. Journal 1891. Besonders vergl. W. KÜHNE, Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 11, 1893, S. 24.

3) TIZZONI und CATTANI, Untersuchungen über das Tetanusgift, Archiv f. exper. Path. und Pharm., Bd. 27, 1891, S. 432.

4) MITCHELL und REICHERT, The Med. News, April 1883 sowie „Researches upon the venoms of poisonous serpents", Washington 1886.

5) WOLFENDEN, Journ. of Physiology, Bd. 7, 1886, S. 327 und 357 sowie besonders A. KANTHACK, The nature of cobra poison, Journ. of Physiology, Bd. 13, 1892, S. 272.

Ferner enthält das Blutserum mancher Fische giftige Proteïnsubstanzen, wie dies Mosso [1]) wenigstens für die Muräniden sichergestellt hat. Mosso hat die Eiweißstoffe des Blutserums dieser Tiere mittels Ammoniumsulfat ausgesalzen und mit einer gesättigten Lösung dieses Salzes völlig ausgewaschen, ohne daß eine Entgiftung dieser Substanzen eintrat. Ebensowenig wurde die Giftigkeit des Blutserums vermindert, als dasselbe mittels Alkohol gefällt wurde. Hierdurch ist erwiesen, daß alkaloïdartige Stoffe nicht die Ursache der Giftwirkung sein können. Nach dem Auflösen der ausgeschiedenen Eiweißstoffe in Wasser, zeigten dieselben ihre unveränderten toxischen Eigenschaften. Dagegen wird durch Kochen sowie durch die Einwirkung von Magensaft die Giftigkeit dieser Serumbestandteile völlig aufgehoben. Führt man daher das native Serum dieser Fische einem Hunde durch den Magen ein, so ist es, wie die verschluckten Schlangengifte und bakteriellen Toxalbumine, unwirksam. Auch im übrigen verhält es sich dem Vipergift durchaus analog. Bringt man wenige Decigramm des Fischserums Hunden subcutan bei, so gehen diese unter den Symptomen der Asphyxie schnell zu Grunde, während ihr Blut nicht gerinnt, Erscheinungen, welche auch nach Schlangenbiß regelmäßig zu konstatieren sind.

Offenbar anderer Art ist das sehr starke Gift in der weiblichen Geschlechtsdrüse gewisser tropischer Fische, namentlich der Gymnodonten, welches auch vom Darmkanal aus wirkt, so daß Hunde nach dem Genuß derartiger Fische, wie der in Japan heimischen Tetrodonarten sowie des Fugu, unter Krämpfen binnen einer halben Minute sterben [2]). Nach den neueren Untersuchungen von Miura [3]) ist der Eierstock der Fische im atrophischen Zustande ungiftig. Das diffusible Gift läßt sich mittels Alkohol den reifen Eiern entziehen und ist vermutlich eine ptomaïnartige Substanz.

Dagegen gehört hierher das von Kobert [4]) untersuchte Gift in der Säftemasse der Malmignatte (Lathrodactus tredecimguttatus), einer in Rußland vorkommenden großen Spinne. Dieses Toxalbumin vermag Hunde oder Katzen unter Lähmungserscheinungen schnell zu töten. Bei innerer Darreichung ist dieses Gift der Spinnen, wie das der Schlangen und das Blut der Muraeniden, ganz unschädlich, auch durch Kochen mit Wasser wird es zerstört.

Endlich ist zu erwähnen, daß giftige Proteïnsubstanzen auch im Pflanzenreich aufgefunden sind. Sidney-Martin und Wolfenden [5]) isolierten aus dem Samen von Abrus precatorius, der sogenannten

---

1) A. Mosso, Die giftige Wirkung des Serums der Muräniden, Arch. f. exper. Pathol. und Pharm., Bd. 25, 1888, S. 111. U. Mosso, Recherches sur la nature du venin qui se trouve dans le sang de l'anguille, Arch. de Biol. ital., Bd. 12, 1889, S. 229.

2) Vergl. Levin, Lehrbuch der Toxikologie, 1885, S. 422.

3) Miura und Takesaki, Zur Lokalisation des Tetrodongiftes, Virch. Arch., Bd. 122, 1890, S. 92. Vergl. auch Takahashi und Inoko, Experimentelle Untersuchungen über das Fugugift, Arch. für exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 26, 1890, S. 401 u. S. 453.

4) Kobert, Ueber die giftigen Spinnen Rußlands, Centralblatt f. d. med. Wissenschaften, 1888, Nr. 28.

5) Sidney-Martin und Wolfenden, Proceed. Roy. Soc. London, Bd. 46, 1889, S. 94 und S. 100.

Paternostererbse, ein Globulin und eine Albumose. Wurden diese Substanzen in Mengen von 10 mg Ratten oder Tauben subcutan beigebracht, so gingen die Tiere unter Symptomen, wie sie Schlangenbisse erzeugen, schnell zu Grunde. Der Tod erfolgt unter bedeutender Abnahme der Temperatur, welche bis auf 13° C sinkt. Die Sektion ergiebt Blutaustritt und Petechien in den Organen, während die Blutgerinnung aufgehoben ist. Erhitzt man das Globulin oder die Albumose auf 85°, so werden beide entgiftet. Aehnlich wirkende Eiweißsubstanzen aus Pflanzen haben auch KOBERT und STILLMARK[1]) beschrieben.

Um auf die bakterielle Umformung der Eiweißstoffe zurückzukommen, so vermögen die Fermentorganismen noch in einer anderen Richtung die Eiweißmoleküle umzugestalten. Es bezieht sich dies auf die Bildung von Farbstoffen.

Schon lange ist beobachtet worden, daß sich Wundeiter blau färben kann. LUECKE[2]) hat diesen von FORDOS „Pyocyanin" genannten Farbstoff zuerst näher untersucht.

Er ist löslich in Alkohol und in Chloroform. Beim Zusatz von verdünnter Schwefelsäure zur Chloroformlösung wird die obere Flüssigkeit nach dem Durchschütteln rot, indem sich offenbar schwefelsaures Pyocyanin bildet, welches in die wäßrige Lösung übergeht. Der rote Farbstoff absorbiert das Licht zwischen D und F im Spektrum. Setzt man Alkalien zur abgehobenen wäßrigen Flüssigkeit bis zur neutralen Reaktion, so wird das Pigment wieder blau. Aus der Lösung in Chloroform ist das Pyocyanin in Krystallen gewonnen worden, welche Stickstoff enthielten. Beim Aufbewahren seiner wäßrigen oder alkoholischen Lösung geht es allmählich in einen gelben Farbstoff über, der ebenfalls krystallisiert[3]) und sich mit Alkalien violett färbt.

Die Bildung des Pyocyanins erfolgt durch die Thätigkeit einer besonderen Mikrobe, des Bacillus pyocyaneus. Nach Untersuchungen von GESSARD[4]) bildet dieser Mikroorganismus unter besonderen Umständen, namentlich bei seiner Züchtung auf Eieralbumin, keinen blauen, sondern einen grün fluorescierenden Farbstoff. Auch die bisweilen beobachtete Blaufärbung der Milch ist auf die Einwirkung eines ähnlichen Fermentorganismus zurückzuführen[5]).

Während die Natur der genannten Pigmente dunkel ist, beobachtete zuerst ZOPF[6]) bei gewissen Bakterienkulturen auf eiweiß- oder leimhaltigen Nährsubstraten die Produktion schöner Farbstoffe, welche er als Lipochrome erkannte und nach der auf S. 69 angegebenen Methode isolierte.

---

1) Vergl. STILLMARK, Ueber Ricin, etc., Inaug.-Diss. Dorpat 1888.

2) LUECKE, Langenbeck's Archiv für Chirurgie, Bd. 3, 1862, S. 135. GIRARD, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 7, S. 389. Vergl. auch LEDDERHOSE, ebendas., Bd. 18, 1888, S. 201.

3) FORDOS, Compt. rend., Bd. 56, S. 1128.

4) C. GESSARD, Annal. de l'Institut Pasteur, 1890, S. 88 und Compt. rend., Bd. 110, 1890, S. 418.

5) F. NEELSEN, Studien über die blaue Milch, 1880. REISET, Compt. rend. Bd. 96, 1883, S. 682 u. 745. Einen ähnlichen Farbstoff beobachtete RÖHMANN auf faulendem Fibrin, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 8, 1884, S. 43.

6) W. ZOPF, Botanische Zeitung, 1889, Nr. 5 u. 6.

Im Anschluß an diese Untersuchungen hat ferner OVERBECK [1]) Lipochrombildung aus sterilisiertem Eiweiß durch zwei Fermentorganismen wahrgenommen, von denen der eine aus einem Gänsemagen, der andere aus Leitungswasser isoliert wurde. Nur die letzte Mikrobe entwickelte sich auch auf 10-proz. Rohrzucker, den sie in Milchsäuregärung versetzte.

Bemerkenswert ist der Befund von ZOPF und OVERBECK, daß beim Zusammenbringen dieser Lipochrome oder auch der getrockneten Bakterienkulturen mit konzentrierter Schwefelsäure sich die Bildung blauer Krystallgruppen mikroskopisch wahrnehmen läßt.

Bedeutend einfacher, als die digestiven Veränderungen der Proteïnsubstanzen, gestalten sich die Verdauungsvorgänge der Kohlehydrate im Darmkanal.

Die Monosaccharide erleiden durch die Verdauungsvorgänge offenbar keinerlei Veränderungen, sie sind direkt zur Resorption geeignet.

Dagegen beherrscht die höheren Kohlehydrate im Darmkanal die Tendenz zur Hydratation. Sie werden zunächst in kleinere Moleküle und endlich in die einfachen Zucker gespalten.

Diese Umformung der Saccharokolloïde sowie der Doppelzucker kommt durch zwei Enzyme zustande, durch das Ptyalin und durch das Invertin, welche zwar nach derselben Richtung wirken, aber ein durchaus getrenntes Arbeitsfeld besitzen.

Das Ptyalin ist nach dem früher Mitgeteilten bei allen Tieren im Pankreassaft vorhanden, daneben findet es sich, wenigstens beim Menschen, auch im Mundspeichel sowie spurweise im Darmsaft. Es besitzt die Fähigkeit, die Stärke und das Glykogen durch Hydratation zu zersetzen und in Zucker überzuführen. Dieselbe Wirkung ist auch der Diastase des keimenden Getreides eigen, doch sind beide Enzyme keineswegs identisch, denn das Optimum der Ptyalinwirkung liegt bei etwa 40° C, während die Diastase am besten bei 55° ihre verzuckernde Eigenschaft entfaltet [2]).

Neben dem Ptyalin findet sich, wenn auch sehr spärlich, im Pankreassaft das Invertin, welches dagegen im Darmsaft reichlich vorhanden ist. Dieses Enzym zeigt sich völlig wirkungslos gegen die Polysaccharide, besitzt dagegen jene Eigenschaft, die dem Ptyalin fehlt, nämlich energisch die Doppelzucker unter Bildung der Monosaccharide zu zersetzen.

Von den kolloïden Kohlehydraten ist als Nährstoff bei weitem am wichtigsten die Stärke. Die Verzuckerung derselben bei der Einwirkung des Speichels ist zuerst von LEUCHS im Jahre 1831 gefunden worden.

Diese enzymatische Umformung der Stärke gestaltet sich in mehrfacher Beziehung anders, als ihre Verzuckerung durch Kochen mit Schwefelsäure.

---

1) A. OVERBECK, Zur Kenntnis der Farbstoffproduktion bei Spaltpilzen, Halle 1891 (Nova Acta d. K. Lpd. Ak., Bd. 55).

2) Ueber das abweichende Verhalten des Ptyalins und der Malzdiastase vergl.: CHITTENDEN und MARTIN, Untersuchungen aus dem Laboratorium für physiolog. Chemie zu New-Haven (Yale-College), 1884/85, S. 117. Ein Verfahren zur Reingewinnung von Diastase aus Malz hat LINTNER angegeben. Vergl. Journal f. prakt. Chem., Bd. 34, 1886, S. 378 und Bd. 36, 1887, S. 481.

Denn während die siedenden Mineralsäuren den Gesamtbetrag der ihnen exponierten Stärke in Traubenzucker überführen, scheint es nach den Untersuchungen von Musculus und Gruber [1]), sowie von Mering [2]) und Anderen sicher, daß bei der Einwirkung der pflanzlichen Diastase auf Stärke ein Teil des Stärkemoleküls als nicht weiter veränderliches Dextrin übrig bleibt, welches indessen durch Ptyalinwirkung, wenn auch nur schwierig, in Zucker übergeführt werden kann. Dies hat namentlich v. Mering dadurch bewiesen, daß er aus Dextrin, welches durch lange Einwirkung von pflanzlicher Diastase auf Stärke entstanden war, den Zucker durch Hefegärung entfernte. Diastase erwies sich auch dem zuckerfreien Dextrin gegenüber als völlig unwirksam, während nach dem Zusatz von Speichel bald wieder Zucker nachweisbar wurde.

Die Einwirkung der pflanzlichen Diastase auf Stärke findet ersichtlich ihre Analogie in der tryptischen Verdauung der Eiweißstoffe. Auch hier läßt sich, wie wir gesehen haben, nicht das ganze Eiweißmolekül in Amidosäuren überführen, vielmehr bleibt ein Rest als Antipepton intakt, welcher erst beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren ebenfalls in krystallinische Produkte zerfällt.

Wie bei der Behandlung mit siedendem Wasser oder verdünnten Mineralsäuren, entsteht auch bei der enzymatischen Umwandlung der Stärke zunächst ihr einfaches Hydrat, die lösliche Stärke oder das Amidulin.

Letzteres erst erleidet in der Folge eine Spaltung in Erythrodextrin [3]) und in Zucker, wobei wahrscheinlich bei weitem der größte Teil des Stärkemoleküls im Erythrodextrin erhalten bleibt. Nach den Beobachtungen von Musculus und Gruber liefert dann das Erythrodextrin weiterhin noch drei Achroodextrine von verschiedenem Rotationsvermögen, indem bei jeder Spaltung, neben einem neuen Dextrin von geringerem Molekulargewicht, als seine Muttersubstanz, Zuckerbildung erfolgt.

Ferner haben die meisten Untersuchungen ergeben, daß im Gegensatz zur Schwefelsäurewirkung durch die diastatischen Fermente nicht Dextrose erhalten wird, sondern die von bakteriellen Einflüssen frei gehaltene enzymatische Spaltung mit der Bildung der Maltose abschließt.

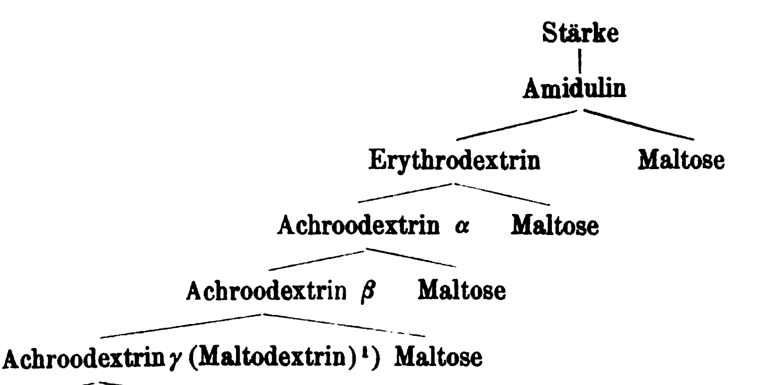
Die Einwirkung des Ptyalins auf die Stärke läßt sich demnach durch folgendes Schema veranschaulichen, in welchem allerdings die unbekannten quantitativen Verhältnisse nicht berücksichtigt sind:

---

1) Musculus und Gruber, Ein Beitrag zur Chemie der Stärke, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 177.

2) von Mering, Ueber den Einfluß diastatischer Fermente auf Stärke, Dextrin und Maltose, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 185.

3) Musculus und A. Meyer haben angegeben, daß Erythrodextrin nur ein Gemisch sei von sehr viel Dextrinen mit etwas löslicher Stärke und nur diesem Umstande seine Rotfärbung mit Jod verdanke. (Vergl. „Ueber Erythrodextrin", Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 451.) Indessen ist dieser Punkt keineswegs klargestellt. Jedenfalls giebt es nach meiner Erfahrung Achroodextrinpräparate, welche sich nach dem vorsichtigen Vermischen mit sehr wenig Stärkelösung durch Jod nicht rot, sondern sogleich tief blau färben.



Ganz ähnlich wie die Stärke wird auch das Glykogen durch das Ptyalin verändert, so daß bei künstlichen Verdauungen mit Speichel aus beiden Kohlehydraten schließlich, neben mehr oder weniger Achroodextrin, vorwiegend Maltose entsteht, während bei Verwendung von künstlichem Pankreassaft, infolge seines Invertingehaltes, die Maltose langsam in Traubenzucker übergeführt wird.

Hammarsten[2]) hat bei künstlichen Verdauungsversuchen gefunden, daß die Zeit, welche vergeht, bis der menschliche Mundspeichel Stärke verzuckert, je nach der Form der Stärke, eine sehr verschiedene ist. Während Roggen- oder Maisstärke schon nach 2—6 Minuten etwas Zucker liefern, bedarf es hierzu für rohe Kartoffelstärke 2—4 Stunden. Doch ist diese Verschiedenheit lediglich bedingt durch die ungleiche Entwickelung der Cellulosehüllen, welche die Stärkekörner einschließen und dem Vordringen des Speichels einen ungleichen Widerstand entgegensetzen. Dies folgt aus der Beobachtung, daß nach der Herstellung von Stärkekleister aus Kartoffel- oder Roggenstärke sich durchaus kein Unterschied mehr geltend macht, so daß auch beim Kauen sämtlicher Getreidekörner schon nach 1—4 Minuten ein wenig Zucker gebildet wird.

Diese Thatsachen versetzen uns nunmehr in die Lage, die Schicksale der Kohlehydrate bei ihrer Einführung in den Darmkanal zu verfolgen.

Der Mundspeichel könnte wohl infolge seines Ptyalingehaltes die Stärke und das Glykogen verändern, aber die Zeit seiner Einwirkung während des Kauens ist viel zu kurz für eine in Betracht kommende Zuckerbildung. Denn sobald die stärkehaltigen Speisen in den Magen befördert sind, hört die Einwirkung des Ptyalins schnell auf, weil sie

1) Das Achroodextrin γ ist augenscheinlich mit dem sogenannten Maltodextrin identisch, welches zuerst von Herzfeld (Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 12, 1879, S. 2120 und Bd. 13, 1880, S. 3469) isolirt und später von Brown und Morris, wenn auch mit einigen Differenzen, anerkannt ist. Vergl. Brown u. Morris, Ueber Maltodextrin, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 19, 1886, S. 433, wo sich die ältere Litteratur über diesen Gegenstand angegeben findet.

2) Hammarsten, Jahresberichte f. d. ges. Medizin (Virchow-Hirsch), 1871.

durch den sauren Magensaft sistiert wird [1]). Daher erklärt es sich, daß selbst nach reichlichem Genuß von Stärkekleister nur Spuren von Zucker im Magen vorhanden sind [2]). Die chemische Funktion des Speichels ist also beim Menschen ganz unwesentlich. Vielmehr ist hier die Bedeutung des Speichels nur eine mechanische, indem der Bissen durch denselben angefeuchtet und so das Schlucken erleichtert wird.

Erst nach längerem Verweilen der Stärke im Magen wird ein kleiner Teil derselben durch die allmählich auftretende Milchsäuregärung zersetzt, nachdem hierbei ganz vorübergehend Erythrodextrin und Traubenzucker gebildet wurden [3]). Denn wie bereits S. 132 erörtert ist, vermag das Bacterium lactis sich auch im sauren Magensaft zu halten und hier in beschränkter Weise seine Wirkung zu entfalten.

Durch den Zufluß der alkalischen Sekrete werden dann im Dünndarm die Bedingungen der Ptyalinwirkung wiederhergestellt.

Zwar ist das Ptyalin des Speichels während seines Aufenthaltes im sauren Magensaft nicht nur in seiner Wirkung gehindert, sondern auch zerstört worden [4]). Aber dieser Verlust ist ohne Belang, denn das Ptyalin ist ja viel reichlicher, als im Speichel, im Pankreassaft enthalten und wirkt daher jetzt, nach dem Zutritt desselben, energisch auf die noch unveränderte Stärke oder auf das Glykogen ein, so daß die Umwandelung des größten Teils dieser Kohlehydrate in Maltose bald geschehen ist, während zugleich das im Pankreas- und Darmsaft vorhandene Invertin die Maltose in Traubenzucker überführt. Gleich der Maltose werden auch die mit der Nahrung direkt eingeführten Doppelzucker, der Rohr- und der Milchzucker, in die betreffenden Monosaccharide durch das Invertin gespalten.

Die Verzuckerung der Stärke sowie der übrigen kolloïden Kohlehydrate und die Invertirung der Doppelzucker wird unterstützt durch gewisse Mikroorganismen des Darminhalts, von denen einige außer Invertin [5]) auch diastatische Enzyme absondern. So fand Wortmann [6]), daß Bakterium Termo nicht nur Stärkelösung, son-

1) Chittenden und Griswold, Ueber die diastatische Wirkung des Speichels, Ref. in den Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 15, 1882, S. 736. Chittenden und Smith, Die diastatische Funktion des Speichels unter verschiedenen Bedingungen, Untersuchungen aus dem Laboratorium für physiol. Chem. zu New-Haven (Yale-College), 1884/85, S. 1. C. A. Ewald und Boas, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Verdauung, Virchow's Archiv, Bd. 104, 1886, S. 271.

2) Brücke, Ueber die Kohlehydrate und die Art, wie sie verdaut und aufgesaugt werden, Sitzungsber. d. Wiener Akademie, April 1872. Vergl. auch die Versuche von Ewald und Boas über das Verhalten von Stärke im Magen normaler Menschen. Ewald und Boas, a. a. O.

3) Brücke sowie Ewald und Boas a. a. O. Vergl. auch von Mering, Ueber die Abzugswege des Zuckers aus der Darmhöhle, Arch. f. Anat. und Physiol., 1877.

4) Vergl. Chittenden und Griswold sowie Ewald und Boas a. a. O.

5) Vergl. S. 75.

6) J. Wortmann, Untersuchungen über das diastatische Ferment der Bakterien, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6. 1882, S. 287. Vergl. auch Lauder Brunton und Maccadyen, Die Fermentwirkung der Bakterien, Proceed. Roy. Soc. London, Bd. 46, 1889, S. 542.

dern auch Stärkekörner genau in derselben Weise zu verändern vermag, wie dies von der Diastase bekannt ist. Das von der Mikrobe produzierte Enzym läßt sich durch Alkohol fällen und ist nach seiner Lösung in keimfreiem Wasser von der Diastase nicht zu unterscheiden.

Dieser Verzuckerung seitens der geformten Fermente folgen dann aber dem Organismus kaum nützliche weitere Umformungen des gebildeten Zuckers, aus welchem sowohl Milchsäure, Essigsäure und ihre nächsten Homologen, als auch Alkohol unter Entwickelung von Kohlendioxyd, Wasserstoff und Grubengas hervorgehen [1]).

Unter den kolloïden Kohlehydraten nimmt den Verdauungssäften gegenüber die Cellulose eine Ausnahmestellung ein. Ihrer Unlöslichkeit auch außerhalb des Körpers entsprechend, wird sie durch keines der Verdauungssekrete im geringsten verändert.

Dennoch ist es sicher, daß auch dieses indifferente Kohlehydrat im Darmkanal durch bakterielle Einflüsse wenigstens teilweise gelöst wird. Dies geht namentlich daraus hervor, daß bei Pflanzenfressern ein bedeutender Bruchteil verfütterter Cellulose, selbst in der Form von Sägespänen und Papier, in den Fäkalien nicht mehr aufzufinden ist [2]).

Diese Thatsache ist durch künstliche Versuche von Victor Hofmeister [3]) bestätigt worden, welcher fand, daß die von frisch geschlachteten Pferden entnommene nicht desinfizierte Darmflüssigkeit Cellulose in der Form von sogenannter Rohfaser, welche aus jungem, zu Heu gemachtem Grase dargestellt war, bis zu 78 Proz. zu lösen vermag und zwar im Verlaufe einer Zeit, während welcher die Nahrung im Darmkanal des Pferdes normalerweise verweilt. Eine Zuckerbildung war hierbei nicht zu bemerken, wiewohl sich feststellen ließ, daß die Cellulose nicht unverändert aufgelöst wurde. Dagegen nahm Hofmeister eine reichliche Gasentwickelung und ein Sauerwerden der Flüssigkeit wahr.

Die bei der Gärung der Cellulose durch Darmbakterien entstehenden Produkte sind von Tappeiner [4]) näher untersucht worden. Er brachte entfettete Watte in 1-proz. Fleischextraktlösung und infizierte die Mischung mit einem Tropfen Panseninhalt.

Nach einigen Stunden schon begann Gasentwickelung, welche etwa 4 Wochen andauerte. Tappeiner fand hierauf den größten Teil der Baumwolle verschwunden, während die saure Flüssigkeit Essigsäure und deren Homologe, bis zur Valeriansäure, enthielt. Die entwickelten Gase bestanden aus Kohlensäure und Methan, welche bei noch längerer Einwirkung der Mikroorganismen auf Kosten der organischen Säuren vermehrt wurden.

---

1) Ausführliche Untersuchungen dieser Gase sind namentlich ausgeführt worden von Planer, Sitzungsberichte der Wiener Akad., Bd. 42, 1860 sowie von Tappeiner, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 1, 1883, wo sich die übrige Litteratur angegeben findet.

2) Die betreffende Litteratur findet sich bei W. von Knieriem, Ueber die Verwertung der Cellulose etc., Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 67 sowie Henneberg und Stohmann ebendas. S. 613.

3) Victor Hofmeister, Ueber Celluloseverdauung beim Pferde, Archiv f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde, Bd. 11, 1885, Heft 1 und 2.

4) Tappeiner, Untersuchungen über die Gärung der Cellulose, insbesondere über deren Lösung im Darmkanale, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 52 und Bd. 6, 1888, S. 105.

Es ist wahrscheinlich, daß in der gleichen Weise, wie bei diesem künstlichen Versuch von TAPPEINER, die Lösung und die Zersetzung der Cellulose im Darmkanal vor sich geht, wennschon diese Umsetzungen sich hier viel schneller abspielen müssen.

Daß die Natur der einwirkenden Fermentorganismen auf die Art der Cellulosevergärung einen wesentlichen Einfluß übt, ist durch Versuche von HOPPE-SEYLER [1]) gezeigt worden, welcher bei andauernder Gärung von Cellulose in der Form von Filtrierpapier durch die Mikroben des Flußschlammes ebenfalls eine Bildung von Kohlensäure und Methan wahrnahm, wobei aber keine Fettsäuren entstanden, sondern sich ein intermediär auftretender dextrinartiger Körper nachweisen ließ.

Die Veränderung der Fette im Darmkanal ist vorwiegend physikalischer Natur, während chemische Umsetzungen wohl stattfinden, aber quantitativ in den Hintergrund treten. Denn im Gegensatz zu allen übrigen Nährstoffen werden die Fette im Darmkanal nur teilweise in Lösung gebracht, da zu ihrer Resorbierbarkeit schon eine feine Verteilung in den Flüssigkeiten des Darmtraktes genügt.

Die Fette unserer Nahrung sind niemals frei von beigemischten freien Fettsäuren. Selbst reinstes Olivenöl ist nicht neutral, was sich leicht durch den Farbenwechsel demonstrieren läßt, der beim Zusammenbringen desselben mit völlig neutraler alkoholischer Rosolsäure eintritt. Um ein neutrales Fett zu erhalten, bleibt nur übrig, sich dasselbe künstlich zu bereiten. Käufliches Olivenöl wird zu diesem Zweck kurze Zeit in einer Tiegelschale mit wenig Barytwasser gekocht und nach dem Erkalten, soweit dasselbe unverseift geblieben ist, mit Aether ausgezogen. Die ätherische Lösung wird in einem Scheidetrichter von dem Barytwasser und den unlöslichen Barytseifen getrennt und in einer verschlossenen Flasche aufbewahrt. In dieser Lösung bleibt das Oel unbegrenzt lange neutral, offenbar deshalb, weil eine Ansiedelung von Fermentorganismen ausgeschlossen ist. Läßt man dagegen von dem neutralen Oel den Aether abdunsten, so findet man nach wenigen Tagen infolge bakterieller Einwirkung [2]) freie Fettsäuren darin gebildet. Der Gehalt der Nahrungsfette an freien Fettsäuren ist für die feine Verteilung derselben, welche sie in den Flüssigkeiten des Darmkanals benötigen, durchaus günstig.

Denn die künstlich neutralisierten Fette werden beim Schütteln mit schwach alkalikarbonathaltigen Flüssigkeiten, wie sie der Darminhalt birgt, nicht emulgiert, während diese Operation sehr leicht gelingt mit allen natürlichen flüssigen Fetten, und zwar lediglich deshalb, weil diese freie Fettsäuren enthalten.

Diese Erscheinung tritt um so leichter ein, je saurer ein Fett ist, und bei einem gewissen Säuregrad erfolgt, wie GAD [3]) gezeigt hat, eine ausgiebige Zerstäubung der Fette von selbst, ohne jede mechanische Einwirkung, falls man den Alkaligehalt der wäßrigen Flüssigkeit passend gewählt hat.

---

1) HOPPE-SEYLER, Ueber die Gärung der Cellulose mit Bildung von Methan und Kohlensäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 401.

2) Vergl. HUGO SCHULZ, Zur Kenntnis der Oxydation der Fette. Pflüger's Archiv, Bd. 15, 1877, S. 403.

3) JOH. GAD, Arch. f. Anat. und Physiol., 1878, S. 187.

Die Emulgierung der sauren Fette durch Sodalösungen erklärt sich aus der Löslichkeit der freien Fettsäuren in den neutralen Fetten. In einer solchen Lösung befinden sich die Fettsäuremoleküle überall zwischen den Fettmolekülen. Tritt nun ein derartiges saures Fett mit einer Sodalösung in Berührung, so bildet das Natriumkarbonat mit den freien Fettsäuren Seifen, während die neutralen Fette vollkommen unverändert bleiben. Infolgedessen befinden sich nunmehr überall zwischen den Molekülen der Fette in Wasser lösliche Seifenmoleküle, wodurch die ganze Fettmasse in kleinste Partikel auseinandergesprengt werden muß, ein Vorgang, welcher durch die sich entwickelnde Kohlensäure noch befördert wird. Die Indifferenz der völlig neutralen Fette gegen Sodalösungen wird hieraus ohne weiteres verständlich.

Der saure Chymus, welcher die Fette unverändert läßt, wird durch den Zufluß der alkalischen Sekrete der Brunner'schen Drüsen, der Galle und des Pankreassaftes neutralisiert und dann alkalisch.

In dieser Flüssigkeit würden die fettsäurehaltigen Fette der Nahrung, die mittlerweile geschmolzen sind, schon ohne weiteres langsam emulgiert werden. Aber diese Erscheinung wird noch bedeutend beschleunigt durch die nunmehr sich einstellende Wirkung des Steapsins, des fettspaltenden Enzyms des Pankreassaftes, wodurch der fetthaltige Speisebrei sehr bald mit feinsten Fetttröpfchen durchsetzt wird und daher ein milchartiges Ansehen gewinnt.

Der Nachweis der fettspaltenden Wirkung des Pankreassaftes kann leicht in der Weise geführt werden, daß man zu 20 ccm Milch etwa 3 Tropfen gesättigter Sodalösung giebt, die Flüssigkeit in zwei Hälften teilt und zu jeder ein wenig Trockenpankreas nach Kühne hinzufügt. Beide Mischungen stellt man direkt oder nach der Desinfektion mittels Chloroform oder Thymol in den Brütofen, nachdem jedoch in der einen Flüssigkeit durch Aufkochen die Fermente zerstört wurden. Giebt man zu dieser Kontrollprobe nach halbstündigem Verweilen bei Körpertemperatur neutrale Lakmustinktur, so wird sie blau gefärbt, während sich in der anderen Mischung die Anwesenheit freier Fettsäuren durch Rotfärbung des Lakmus zu erkennen giebt.

Bei künstlichen Versuchen ist die Wirkung des fettspaltenden Enzyms keineswegs so imponierend, wie diejenige der beiden anderen im Pankreassaft vorhandenen Enzyme, des Trypsins und des Ptyalins. Aber es ist hierbei zu bemerken, daß schon die Spaltung einer geringen Menge von Fett genügt, um selbst große Fettmassen zu emulgieren.

Endlich ist zu bemerken, daß an der Fettspaltung in den unteren Darmpartien sich auch Mikroorganismen beteiligen, welche aber die frei gewordenen Fettsäuren sogleich weiter in solche von niedrigerem Kohlenstoffgehalt zersetzen[1]).

Von einer Einwirkung der Verdauungssäfte auf die Nukleïne ist nichts bekannt, durch den Magensaft werden sie weder gelöst, noch irgendwie verändert.

Der Pankreassaft dagegen scheint die Nukleïne ebenso wie der alkalische Darmsaft zu lösen, ohne daß sich dabei Veränderungen derselben beobachten lassen. Nach Bókay soll ein bedeutender Anteil der

1) Vergl. Hédon u. Ville, Compt. rend. Soc. Biol. 1892, S. 308. Gröger, Ueber das Ranzigwerden von Fetten, Zeitschr. f. angew. Chem., 1889, S. 62.

in den Darmkanal eingeführten Nukleïne nicht zur Resorption gelangen [1]).

Entsprechend ihrer Konstitution, verhalten sich die Lecithine den Verdauungssäften gegenüber ähnlich wie die Fette. Durch das Steapsin werden sie gespalten in Glycerinphosphorsäure, freie Fettsäuren und Cholin. - Dieselben Produkte liefert nach den Untersuchungen von HASEBROEK [2]) die Einwirkung der Fäulnisbakterien auf die Lecithine, wenn man den atmosphärischen Sauerstoff vollkommen ausschließt. Bei andauernder Einwirkung der Mikroben (ohne Luftzutritt) zerfällt dann weiterhin das Cholin unter Bildung von Kohlensäure, Methan und Ammoniak. Daß unter diesen Umständen giftige Cholinderivate nicht entstehen, zeigte ein Versuch von HASEBROEK. Als er mehrere Kubikcentimeter der filtrierten neutralen Flüssigkeit, welche die Fäulnisprodukte des Cholins enthielt, einem Kaninchen unter die Haut injizierte, hatte dies nicht die geringsten Veränderungen im Wohlbefinden des Tieres zur Folge. Daß dagegen bei Zutritt von Sauerstoff durch bakterielle Einflüsse das Cholin leicht in das giftige Neurin und Muskarin übergeht, ist bereits besprochen worden.

1) A. BÓKAY, Ueber die Verdaulichkeit des Nukleïns und Lecithins, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 161.

2) HASEBROEK, Ueber das Schicksal des Lecithins im Körper, und eine Beziehung desselben zum Sumpfgas im Darmkanal, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 148.

Fünfter Abschnitt.

Die Resorption und die nächsten Schicksale der resorbierten Nährstoffe.

Die Resorption der Nährstoffe beginnt im Magen und kann daselbst unter Umständen schon eine erhebliche Ausdehnung annehmen[1]). Im allgemeinen hat sich ergeben, daß die Nahrungsstoffe nicht wesentlich länger im Darmkanal verweilen, als bis sie das zur Resorption geeignete digestive Stadium erreicht haben.

Deshalb fällt auch nur ein geringer Anteil der Nahrungsstoffe im unteren Teil des Dünndarms und im Dickdarm der bakteriellen Zersetzung anheim. Dieses Verhältnis gestaltet sich für den Organismus dadurch noch günstiger, daß die Mikroben, wie vorher ausgeführt wurde, ja zunächst ganz wie die Verdauungsenzyme auf die Nährstoffe einwirken, indem sie dieselben durch die Ueberführung in den löslichen Zustand oder durch gewisse einfache Spaltungen der Resorption zugänglich machen und somit selbst ihrer weiteren Einwirkung entziehen.

Mag diese zunächst erfolgende Auflösung und einleitende Spaltung der Nährstoffe seitens der Darmbakterien für den Organismus nützlich erscheinen, die weiteren bakteriellen Zersetzungen, welche über die Bildung der Peptone, der Zucker oder über die einfache Fettspaltung hinausgehen, bedeuten für den Organismus einen Verlust, denn die Nahrungsstoffe dürfen erst in den Geweben zersetzt werden, wenn die in ihnen aufgespeicherte Spannkraft zur vollen Ausnutzung gelangen soll.

Aber nicht nur durch die schnelle Aufsaugung der resorptionsfähig gewordenen Nährstoffe wird die Einwirkung der Bakterien im Darmkanal eingeschränkt. Auch der Mangel an Wasser hemmt bald die Thätigkeit der Mikroben. Denn die Resorption desselben erfolgt ziemlich ausgiebig im Dickdarm, wo die Fermentorganismen der Zeit nach erst zur vollen Entwicklung gelangen könnten.

Endlich wirkt der Darmfäulnis entgegen noch die Anhäufung gewisser, von den Bakterien selbst erzeugter Produkte, namentlich der Phenole und der reichlich gebildeten organischen Säuren, welche das ebenfalls entstehende Ammoniak bald nicht mehr zu neutralisieren vermag, so daß der Dickdarminhalt eine mehr oder weniger saure Reaktion annimmt.

---

1) H. Tappeiner, Ueber Resorption im Magen, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 16, 1880, S. 497. von Anrep, Die Aufsaugung im Magen des Hundes, Du Bois' Archiv, 1881, S. 504.

Die ältere physikalische Auffassung der Resorption als einer Diffusionserscheinung ist gänzlich verlassen worden. Die Aufnahme der Nahrungsstoffe seitens der Darmwand scheint vielmehr in der Hauptsache durch eigentümliche vitale Vorgänge in den Zellen der Darmschleimhaut zu geschehen [1]), welche in letzter Instanz auf chemische Affinitäten zurückgeführt werden müssen [2]).

Daß bei der Resorption die Osmose nicht das Wesentliche ist, geht schon daraus hervor, daß sogar ungelöste Substanzen, wie die Fetttröpfchen, zur Aufsaugung gelangen. Ferner ist durch eingehende Versuche festgestellt, daß nicht einmal das Wasser [3]) sowie die Salze bei ihrem Verschwinden aus dem Darmkanal den Diffusionsgesetzen folgen. Als Gumilewski und Röhmann [4]) im Laboratorium von Heidenhain Lösungen von verschiedenen Salzen und Nährstoffen in Thiry-Vella'sche Darmfisteln brachten, konnten sie feststellen, daß die festen Bestandteile ganz unabhängig vom Wasser zur Resorption gelangten. Ferner wurde festgestellt, daß die Schnelligkeit der Resorption durchaus nicht im Verhältnis steht zur Diffusion. Denn während Natriumsulfat 15mal so schnell diffundiert, als Rohrzucker, gelangt letzterer 10mal so schnell, als das Natriumsulfat, zur Resorption.

Die Resorptionswege sämtlicher in den Flüssigkeiten des Darmtraktes gelöster Nährstoffe sind die Blutkapillaren der Darmwand, in welche die Proteïnstoffe oder deren Verdauungsprodukte, die einfachen Zucker sowie die Salze durch unbekannte Vorgänge nach dem Passieren der Darmepithelien hineingelangen, um weiterhin der Pfortader zuzuströmen.

Dies folgt zunächst aus dem Nachweis, daß die genannten Substanzen den zweiten noch vorhandenen Weg aus dem Darm zur Säftemasse, nämlich die Lymphbahnen, nicht beschreiten.

Die gesamte Lymphe des Mesenteriums muß bekanntlich durch den Ductus thoracicus strömen, bevor sie in die Blutbahn übergeht. Bei Hunden gelingt es nun, eine Kanüle in das obere Ende des Brustganges einzuführen und die Lymphe auf diese Weise nach außen abzuleiten. Wird einem so operierten Hunde, welcher sich lange Zeit erhalten läßt, die Eiweißnahrung völlig entzogen, oder derselbe andererseits reichlich mit Eiweißstoffen gefüttert, so hat dies, nach den Befunden von Zawilski [5]), auf die Menge und die Beschaffenheit der ausfließenden Lymphe nicht den geringsten Einfluß, was doch der Fall sein müßte, wenn die Lymphbahnen die Abzugswege der Eiweißnahrung vorstellten. Der Chylus

---

1) Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie, 1877, S. 348.

2) R. Heidenhain, Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut, Pflüger's Archiv, Bd. 43, 1888, Supplementband, S. 63.

3) R. Heidenhain, a. a. O., S. 61.

4) Gumilewski, Ueber Resorption im Dünndarm, Pflüger's Archiv, Bd. 39, 1886, S. 556. Röhmann, Ueber Sekretion und Resorption im Dünndarm, Pflüger's Archiv, Bd. 41, 1887, S. 411. Vergl. auch G. Leubuscher, Studien über Resorption seitens des Darmkanales, Jena 1885.

5) Zawilski, Dauer und Umfang des Fettstromes durch den Ductus thoracicus nach Fettgenuß, Arbeiten aus dem physiol. Institut zu Leipzig, 1876.

ist, abgesehen von seinem Fettgehalt, bei jeder Ernährungsart offenbar nichts anderes, als das in die Lymphbahnen übergetretene Blutplasma[1]).

Diesen Beobachtungen entspricht eine andere, ebenfalls im Laboratorium von LUDWIG durch SCHMIDT-MÜLHEIM[2]) festgestellte Thatsache, daß nämlich nach dem Verschluß des Ductus thoracicus durch eine Ligatur verfütterte Proteïnstoffe ebenso gut resorbiert werden, als bei normalen Hunden. Denn sie verschwinden aus dem Darm, und der im Harn ausgeschiedene Stickstoff ist gleich dem Stickstoffquantum der verfütterten Eiweißmenge.

In gleicher Weise hat sich feststellen lassen, daß auch die resorbierten Zucker den Weg durch die Lymphbahnen nicht einschlagen.

Denn VON MERING[3]) fand bei Hunden, welche reichlich Stärke und Traubenzucker oder auch lediglich ausgewaschenes Fibrin als Nahrung erhalten hatten, den Zuckergehalt der aus einer Brustgangfistel ausfließenden Lymphe nicht anders, als bei hungernden Tieren. Die Zuckermengen schwankten zwar zwischen 0,06 und 0,16 °/₀, waren aber unabhängig von der Art des Futters sowie von der Ernährung überhaupt. Dagegen ergab sich, daß der Zuckergehalt des Chylus demjenigen des betreffenden Blutserums unter allen Umständen völlig gleich kam.

Andererseits hat sich in der That nachweisen lassen, daß der Nahrungszucker den Weg durch die Blutkapillaren der Darmwand und weiter durch die Pfortader einschlägt, denn der Zuckergehalt des Pfortaderblutes ist nicht konstant und wird durch die Gegenwart von Nahrungszucker im Darm beeinflußt. VON MERING[4]) sah bei Einführung von Zucker in den Darm den Zuckergehalt des Pfortaderblutes bis zu 0,4 °/₀ ansteigen, während im nüchternen Zustande „das Blut, welches zur Leber geht und von ihr kommt, vor dem in anderen Stromgebieten kreisenden rücksichtlich seines Zuckergehaltes nichts voraushat“.

Im Gegensatz zu allen übrigen Nahrungsstoffen benutzen die Fette, wie dies die Untersuchung des nach außen abgeleiteten Chylus unzweifelhaft ergiebt, als Resorptionswege die Lymphbahnen[5]). Sie unterscheiden sich ja auch von allen übrigen Nahrungsstoffen durch ihre Eigenheit, im ungelösten Zustande, als Emulsion feinster Tröpfchen, resorbierbar zu sein.

Durch die anatomische Struktur der Darmzotten wird es bedingt, daß bei der Resorption der in Wasser gelösten Nährstoffe, falls die Aufsaugung lediglich durch die Blutkapillaren geschehen soll, die in den Darm eingeführten Flüssigkeitsmengen ein gewisses Maß nicht überschreiten dürfen[6]).

---

1) Vergl. VON LESSER, Eine Methode, um große Lymphmengen vom lebenden Hunde zu gewinnen, Arbeiten aus dem physiolog. Institut zu Leipzig, 1871.

2) SCHMIDT-MÜLHEIM, Gelangt das verdaute Eiweiß durch den Brustgang ins Blut? Du Bois' Archiv, 1877, S. 549.

3) VON MERING, Ueber die Abzugswege des Zuckers aus der Darmhöhle, Du Bois' Archiv, 1877, S. 379. Vergl. auch BLEILE, ebendas., 1879, S. 59.

4) VON MERING, a. a. O., S. 412 u. 413.

5) Vergl. ZAWILSKI, a. a. O.

6) Vergl. hierüber HEIDENHAIN, a. a. O., S. 51.

Wird plötzlich der Darm mit viel konzentrierter Zuckerlösung überschwemmt, so kann die Aufsaugung des Wassers und mit ihm auch die Resorption des Zuckers durch die Blutkapillaren allein Not leiden, und es gelangt unter diesen Umständen, wie GINSBERG [1]) gezeigt hat, auch ein Teil der Zuckerlösung in die Chylusbahnen.

Der Resorption der Proteïnsubstanzen, so nahm man früher an, müßte ausnahmslos eine Peptonisation im Darmkanal vorausgehen. Die Bedeutung der Eiweißverdauung war nach dieser Anschauung darin zu suchen, daß sie die nicht diffusiblen nativen Eiweißkörper in die diffusiblen Peptone umwandele, welch letztere dann osmotisch die Darmwand durchwanderten, um in die Blutbahn zu treten.

Entgegen dieser älteren Anschauung wurde bereits erwähnt, daß die Resorbierbarkeit eines Nährstoffs von seinem osmotischen Verhalten keineswegs abhängig ist. Da selbst ungelöste Fetttröpfchen zur Aufsaugung gelangen, muß diese Möglichkeit auch für gelöste, nicht diffusible Stoffe zugegeben werden.

Weiter aber ist es sichergestellt, daß die Eiweißkörper mit wenigen Ausnahmen, auch ohne vorausgegangene Peptonisierung, im genuinen oder denaturierten Zustande die Darmwand passieren können [2]).

Dies muß aus Versuchen von VOIT und BAUER [3]) geschlossen werden, bei denen gelöste Eiweißstoffe, nämlich Myosin oder Syntonin aus Rindsmuskeln sowie Albuminat aus Eierweiß, in beiderseitig doppelt unterbundene Darmschlingen von Hunden gebracht wurden, aus welchen vorher die Verdauungsenzyme möglichst vollständig entfernt waren, so daß eine Peptonisation daselbst, wenigstens schnell und im größeren Umfange, unmöglich erfolgen konnte. Aus diesen Darmschlingen, in denen sich übrigens zu keiner Zeit auch nur Spuren von Albumosen oder Peptonen nachweisen ließen, sahen VOIT und BAUER die eingebrachten Eiweißkörper im Verlaufe von ein bis vier Stunden resorbiert werden.

Bringt man ferner die genannten Eiweißstoffe in sorgfältig ausgespülte Darmfisteln von Menschen oder Tieren, wo der Zutritt von Verdauungsenzymen in das betreffende Darmstück völlig ausgeschlossen ist, so sind auch hier, wie zuerst CZERNY und LATSCHENBERGER [4]) gezeigt haben, die Eiweißstoffe nach kurzer Zeit verschwunden.

Diese Erfahrungen haben in den Nährklystieren, zu welchen die Untersuchungen von VOIT und BAUER [5]) sowie namentlich auch die von EICHHORST [6]) aufforderten, bereits eine praktische Anwendung gefunden.

---

1) S. GINSBERG, Ueber die Abfuhrwege des Zuckers aus dem Dünndarm, Pflüger's Archiv, Bd. 44, 1889, S. 306.

2) Diese Ansicht ist zuerst von BRÜCKE vertreten worden. Vergl. dessen Abhandl. in den Sitzungsber. der Wiener Akademie, Bd. 37, 1859 und Bd. 59, 1869.

3) C. VOIT und J. BAUER, Ueber die Aufsaugung im Dick- und Dünndarm, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 5, 1869, S. 562.

4) CZERNY und LATSCHENBERGER, Virchow's Archiv, Bd. 59, 1874, S. 161.

5) a. a. O.

6) H. EICHHORST, Ueber die Resorption der Albuminate im Dickdarm, Pflüger's Archiv, Bd. 4, 1871, S. 570.

Nach diesen Befunden werden gelöstes Muskelfleisch und Acidalbumin (saurer Fleischsaft) sowie auch andere gelöste native Eiweißstoffe, welche man per clysma injiziert, seitens der Dickdarmschleimhaut aufgesaugt. Bei hungernden Menschen und Tieren ist hiernach stets eine vermehrte Harnstoffausscheidung zu beobachten, und bald setzen sich dieselben auch bei dieser Ernährungsweise wieder in Stickstoffgleichgewicht. Daß aber im Dickdarm keine bemerkenswerte Peptonisation der nativen Eiweißkörper stattfindet, haben Kontrollversuche von Eichhorst [1]) ergeben.

Ferner ist es für unsere Frage von Wichtigkeit, daß sich gelöste Eiweißstoffe, mit gewissen Ausnahmen, in erstaunlichen Mengen nach Eröffnung einer Vene direkt in die Blutbahn von Hunden einführen lassen, ohne daß eine Ausscheidung derselben mit dem Harn erfolgt.

Derartige Versuche sind ausgeführt worden mit Vitellin aus Kürbissamen, Albuminat aus Eieralbumin, sowie mit Syntonin, das aus Froschmuskeln, aus Myosin, Fibrin oder Eieralbumin bereitet war [2]). Ebenso hat man völlig blutkörperchenfreies Serum aus Lamm- oder Pferdeblut Hunden einverleibt, ohne Albuminurie zu erzeugen [3]).

Diese Beobachtungen sprechen für die Anschauung, daß die injizierten Eiweißstoffe keine Fremdkörper in der Blutbahn sind, denn als solche würden sie vom Organismus ausnahmslos sehr schnell mit dem Harn entfernt werden.

Die Nieren erfüllen ihre Aufgabe, die Zusammensetzung des Blutes zu überwachen, indem sie alles Fremdartige und Ueberschüssige ausscheiden, so prompt, daß man zur Prüfung, ob ein Eiweißstoff direkt resorbierbar ist, denselben nur ins Blut zu injizieren braucht.

Hierbei haben die bisherigen Untersuchungen ergeben, daß von Proteïnsubstanzen nicht direkt assimilierbar sind: das genuine Eieralbumin [4]), das Kaseïn [5]), das Hämoglobin [6]) und ferner nach Unter-

---

1) Eichhorst, a. a. O., S. 582.

2) Chr. Lehmann, Virchow's Arch., Bd. 30, 1864, S. 593. R. Neumeister, Verhandl. der Physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg, 1889, S. 72 sowie „Zur Physiologie der Eiweißresorption etc.“, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 315.

3) Stokvis, Hühnereiweiß und Serumeiweiß und ihr Verhalten im tierischen Organismus, Centralblatt f. die medizin. Wissensch., 1864, S. 596. Ponfick, Virchow's Archiv, Bd. 62, 1875, S. 278. J. Forster, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 2, 1875, S. 518. R. Neumeister, a. a. O.

4) Die ersten Angaben hierüber stammen von Berzelius, dann von Cl. Bernard, Leçon sur les propriétés physiol. et les altérations pathol. des liquid. de l'organisme, Tom. II, p. 459—462. Dieselben Beobachtungen machte dann Stokvis, Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1864, S. 597 und Chr. Lehmann, Virchow's Archiv, Bd. 30, 1864, S. 598. Weitere Bestätigungen dieser Erscheinung lieferten Peiper, Creite, Bechamp und Baltus, Sosath, Knipers, S. Forster, P. Snyers und R. Neumeister, Verhandl. der Physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg, 1889, S. 72.

5) Runeberg, Deutsch. Arch. f. klin. Mediz., Bd. 23, 1879, S. 68. Bechamp und Baltus, Compt. rend., 1878, Bd. 86, S. 1448. Calmettes, Arch. de physiol., Bd. 2, 1870, S. 29. R. Neumeister, Sitzungsber. der Physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg, 1889, S. 73.

6) Ponfick, Virchow's Arch., Bd. 62, 1875, S. 328 und Berliner klin. Wochenschr., Bd. 20, 1883, S. 389.

suchungen von KLUG [1]) auch das Glutin, da sie bei künstlicher Einführung in die Blutbahn nicht einmal in den geringsten Mengen vertragen werden. Dagegen gelangt, wie bereits erwähnt wurde, denaturiertes Eieralbumin, in der Form von Syntonin oder Albuminat, direkt ins Blut gespritzt, nicht zur Ausscheidung, sondern wird assimiliert.

Das als Nahrung genossene Eieralbumin wird hiernach erst nach seiner Umformung in Syntonin resorbierbar. Es scheinen unter normalen Verhältnissen die Epithelien der Magenschleimhaut die Fähigkeit zu besitzen, das genuine Eiweiß von der Resorption auszuschließen, bis seine Denaturierung geschehen ist.

Dagegen hat man beobachtet, daß diese auswählende Funktion der Darmepithelien Not leidet, wenn man den Darm mit rohen Hühnereiern überladet. Unter diesen Umständen gelangt nämlich das native Eieralbumin auch auf dem natürlichen Wege in die Blutbahn, um in gleicher Weise, wie bei der künstlichen Einspritzung, durch die Nieren schnell entfernt zu werden. Die sehr zahlreichen Versuche in dieser Richtung [2]) konnten eine Albuminurie nach überreichlichem Eiweißgenuß stets nur nach der Zufuhr von rohen Hühnereiern konstatieren.

Uebrigens scheint die Denaturierung durch den Magensaft nicht das einzige Mittel zu sein, welches dem Organismus zu Gebote steht, um das native Eieralbumin, ohne vorausgegangene Spaltung in Albumosen, in eine resorptionsfähige Form zu bringen.

Dies muß aus Beobachtungen geschlossen werden, nach welchen rohes Eierweiß auch aus Darmschlingen sowie vom Rectum aus resorbiert und assimiliert wurde, namentlich bei Zugabe von Kochsalz [3]). Allerdings ist die Schnelligkeit der Resorption des Eieralbumins unter diesen Umständen, gegenüber allen anderen nativen Eiweißstoffen, eine auffallend geringe.

Es wäre zu untersuchen, ob in den Fällen, wo nach plötzlicher Einführung von großen Mengen Eieralbumin in den Darm Albuminurie beobachtet wird, dieser Stoff überhaupt den normalen Resorptionsweg der Eiweißstoffe beschreitet, oder ob er nicht vielmehr, gleich dem Traubenzucker in dem GINSBERG'schen Versuch, durch die Chylusbahnen in die Säftemasse tritt und deshalb der zu seiner Assimilierung notwendigen Umformung entgeht.

Das Kaseïn ist schon durch sein Verhalten im Magensaft von einer direkten Resorption ausgeschlossen. Denn es wird durch denselben

---

1) F. KLUG, Pflüger's Archiv, Bd. 48, 1891, S. 122.

2) TEGART, Thèse, Paris 1845. BROWN-SÉQUARD bei THESSIER, Thèse, Paris 1856. BEQUEREL u. BARRESWIL, Union méd., 1857, Nr. 144. HAMMOND, Journ. de physiol., 1858, S. 416. CL. BERNARD, Leçons sur les propriétés physiol. des liquides, Bd. 2., Paris 1859. CHR. LEHMANN, Virchow's Arch., Bd. 30, 1864, S. 593. STOKVIS, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1864, S. 596. FERRET, Thèse, Paris 1876. LANDOIS, Lehrbuch der Physiologie, 1885, S. 367. VON NOORDEN, Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, 1885, S. 367. GR. STEWART, Clinical Lectures, Bd. 2, Edinburgh 1888.

3) VOIT, Sitzungsber. der Münchener Akademie v. 5. Dez. 1868. VOIT und BAUER, a. a. O. EICHHORST, a. a. O., S. 583. C. A. EWALD, Ueber die Ernährung mit Pepton- und Eierklystieren, Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 12, 1887, S. 407. A. HUBER, Ueber den Nährwert der Eierklystiere, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 27, 1891, S. 495.

schnell in den festen Zustand übergeführt, aus welchem seine Wiederauflösung nur unter einer Spaltung in Syntonin und in unlösliches Nukleïn erfolgen kann [1]).

Hieraus wird nunmehr die physiologische Bedeutung der Labgerinnung verständlich, welche offenbar den Organismus vor einem Eindringen unveränderten Kaseïns unter allen Umständen schützen soll, ohne daß die auswählende Funktion der Darmepithelien hierbei in Anspruch genommen zu werden braucht [2]).

Was endlich das Hämoglobin anbelangt, so wird es im Magen ebenso schnell, wie das Kaseïn zersetzt. Nur das abgespaltene Eiweiß ist resorbierbar, während das Hämatin zwar in Lösung bleibt, aber von der Resorption anscheinend ausgeschlossen ist, da es in großer Menge in den Faeces sich vorfindet.

Spritzt man Hämoglobin direkt ins Blut, so erscheint es wenigstens bei Einführung geringerer Mengen nicht im Harn, wird aber dennoch nicht assimiliert, sondern, wie früher ausgeführt wurde, in der Leber festgehalten und zersetzt, indem sein Hämatin die Gallenpigmente vermehrt [3]).

Die Eiweißstoffe der Nahrung sind, in die Säftemasse gelangt, hier wenig beständig, gleichviel, ob sie auf dem normalen Resorptionswege in die Blutbahn treten oder künstlich injiziert werden [4]).

Soviel Nahrungseiweiß auch dem Organismus auf natürliche Weise einverleibt wird, nach dem Verlaufe von etwa zwölf Stunden ist dasselbe größtenteils zersetzt. Man schließt dies mit Recht aus dem Befund, daß der im Laufe dieser Zeit im Harn ausgeschiedene Stickstoff dem der genossenen oder injizierten Eiweißstoffe gleich kommt. Daß in dieser kurzen Zeit größere Mengen des Nahrungseiweißes organisiert werden, um gegen zerfallendes Gewebeeiweiß ausgetauscht zu werden, ist durch gewisse Beobachtungen ausgeschlossen. Ein solcher Austausch findet nur in sehr beschränktem Umfange statt. Der Harnstickstoff stammt im wesentlichen direkt aus dem Stickstoff des Nahrungseiweißes. In welcher Weise dieser Zerfall der Eiweißkörper innerhalb der Gewebe vor sich geht, ist vollkommen unbekannt, nur das scheint sicher, daß im Gegensatz zur sekretiven Verdauung Albumosen und Peptone hierbei nicht entstehen [5]).

Da der Organismus die ausgesprochene Tendenz besitzt, die Zusammensetzung seiner Säftemasse konstant zu erhalten, kann nicht angenommen werden, daß die resorbierten oder künstlich injizierten Eiweißstoffe sich im Blute verteilen. Es werden vielmehr die neu hinzugekommenen Eiweißstoffe jedenfalls schnell und vollkommen in gewissen Organen zurückgehalten und vielleicht dort umgeformt, um dann nach Maßgabe ihres Verbrauches wieder in die Blutbahn überzutreten.

Viel beständiger als das Nahrungseiweiß sind im Organismus jene Eiweißstoffe, welche bei Bluttransfusionen vom Menschen zum Menschen,

---

1) Vergl. S. 195.

2) Vergl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biolog., N. F. Bd. 9, 1890, S. 312.

3) Vergl. S. 173.

4) Forster, Zeitschr. f. Biol., Bd. 2, 1875, S. 531.

5) Vergl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 363 u. f.

oder von einem Tier auf ein anderes derselben Species übertragen werden. Das entnommene Blut wird zu diesem Zwecke vor der Injektion stets defibriniert und hierauf durch Leinwand filtriert. Führt man die Operation sorgfältig aus, so erscheinen weder die Eiweißstoffe des Serums, noch das Hämoglobin im Harn. Letzterer Befund steht nicht im Gegensatz zu dem oben Mitgeteilten, denn der Blutfarbstoff wird für die Säftemasse erst dann zum Fremdkörper, wenn er den Leib der farbigen Zelle verläßt und ins Plasma übertritt.

Man hat nun beobachtet, daß, im Gegensatz zu den künstlichen Injektionen direkt assimilierbarer Eiweißstoffe, nach Bluttransfusionen der Harnstickstoff nicht wesentlich über die Norm vermehrt ist. Das neu hinzugekommene Blut wird ganz allmählich zersetzt, und erst nach einer Reihe von Tagen besitzt der Organismus wieder seine ihm zukommende Blutmenge[1]).

Die Ursache dieses abweichenden Verhaltens ist offenbar darin zu suchen, daß es sich bei Bluttransfusionen gar nicht um die Einbringung von Nahrungseiweiß in die Säftemasse handelt, sondern um die Transplantation eines organisierten lebenden Gewebes in einen anderen Organismus. Denn es scheint das Blut durch das Defibrinieren weder in seinen chemischen Bestandteilen, noch in seinen Lebenseigenschaften wesentlich verändert zu werden.

Kann nach unseren Ausführungen an der direkten Assimilierbarkeit der meisten nativen Eiweißstoffe nicht mehr gezweifelt werden, so erscheint trotzdem die Frage gerechtfertigt, ob zu einer solchen direkten Aufsaugung seitens der Darmwand überhaupt Gelegenheit gegeben ist und ob nicht bei der energischen Wirksamkeit der Verdauungssäfte die Peptonisation zu schnell erfolgt, als daß ein derartiger Modus der Resorption in Frage kommen könnte.

Indessen geben die künstlichen Verdauungsversuche meist eine falsche Vorstellung von dem zeitlichen Verlauf und den Produkten der natürlichen digestiven Prozesse.

Es gelingt leicht, einen künstlichen Magensaft zu bereiten, welcher eine entsprechende Fibrinmenge im Verlaufe von etwa zwei Stunden fast vollkommen in Albumosen und Peptone überführt. Oft kann man nach dieser Zeit weder Syntonin, noch einfach gelöstes Eiweiß mehr nachweisen. Ebenso läßt sich aus Trockenpankreas ein Extrakt herstellen, welches nach der genannten Zeit aus Fibrin nicht nur reichlich Pepton, sondern auch bereits Leucin und Tyrosin gebildet hat.

Bedenkt man, daß im Magen und Darm die Verhältnisse für die Wirksamkeit der Verdauungsenzyme noch günstiger liegen, wegen der hier erfolgenden Entfernung der gebildeten Verdauungsprodukte durch die Resorption, so sollte man annehmen, daß die genossenen Eiweißstoffe sehr schnell gelöst werden und dann der Peptonisation kaum entgehen könnten.

Trotzdem hat die Untersuchung des Magen- und Darminhaltes mit Fleisch gefütterter Tiere gelehrt, daß die natürliche Verdauung viel langsamer vor sich geht, als man es nach den Erfahrungen mit künstlichen Verdauungssäften erwarten mußte.

---

1) Tschiriew, Arbeiten aus dem physiol. Institut zu Leipzig, 1874, S. 292. Vergl. namentlich auch Forster, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 2, 1875, S. 496 u. S. 508. Albertoni, Arch. de biol. ital. 2, 1882, S. 165.

Im Magen mit Fleisch gefütterter Hunde fand Schmidt-Mülheim[1]) noch in der 9. Stunde einen ungelösten Anteil, sowie ferner einfach gelöstes Eiweiß, wenn auch Albumosen stets vorhanden waren.

Neuere Versuche von Ellenberger und Hofmeister[2]) haben dieses Resultat bestätigt. Sie fütterten 7 Schweine je mit 500 g Pferdefleisch, nachdem die Tiere 7 Tage lang stickstofffreie Kost erhalten hatten. Die 7 Versuchstiere wurden jedes zu verschiedener Stunde nach der Fütterung getötet. Im Magen und Dünndarm wurde das ungelöste und gelöste Eiweiß sowie die Summe von Albumosen und Peptonen bestimmt.

Es ergab sich, daß selbst nach 12 Stunden noch immer ein Teil des Fleisches völlig unverändert im Magen vorhanden war. Nach 2 Stunden dagegen waren von dem verfütterten Fleisch 25% aus dem Darmtrakt verschwunden, während nur 3% der verfütterten Fleischmenge als Albumosen und Peptone vorgefunden wurden.

Daß die Anwesenheit eigentlicher Peptone im Magen- sowohl wie im Darminhalt von Hunden stets eine recht unbedeutende ist, kann keinem Zweifel unterliegen.

Nach dieser Richtung haben in neuerer Zeit Ewald und Gumlich[3]) den normalen menschlichen Mageninhalt nach Fleischgenuß untersucht. Pepton konnten auch diese Forscher stets nur in ganz unwesentlichen Mengen nachweisen.

Die tiefe Eiweißspaltung, deren das Trypsin fähig ist, kommt nach mehrfachen und übereinstimmenden Untersuchungen für die Vorgänge im Darm kaum in Betracht. Man findet daselbst entweder keine, oder doch nur unwesentliche Mengen krystallinischer Verdauungsprodukte[4]). Selbst Sheridan Lea[5]), welcher übrigens zur Annahme neigt, daß die eiweißzersetzende Eigenschaft des Trypsins auch im Darm wesentlich zur Geltung komme, fand bei Verfütterung von Fleisch an Hunde im günstigsten Falle nur etwa 1 g Leucin und 0,3 g Tyrosin. Trotzdem waren 6 Stunden vorher nicht weniger als 500 g Fleisch von den Tieren verzehrt worden.

Die so energische Einwirkung des Pankreassaftes auf Eiweiß scheint somit nur insofern von physiologischer Bedeutung zu sein, als derselbe die Lösung der bis in seinen Bereich noch nicht in die Darmflüssigkeit übergegangenen Eiweißsubstanzen bewerkstelligt.

Endlich ist zu erwähnen, daß auch die Erfahrungen, welche man bei der Ernährung jener Hunde gemacht hat, denen das Pankreas exstirpiert wurde, gegen die Notwendigkeit einer ausgiebigen Peptonisierung der Eiweißnahrung sprechen.

Die Eiweißverdauung hat somit mehrfache Aufgaben zu erfüllen.

---

1) Schmidt-Mülheim, Du Bois' Archiv, 1879, S. 39.

2) Ellenberger und V. Hofmeister, Die Verdauung von Fleisch bei Schweinen, Du Bois' Archiv, 1890, S. 280. Vergl. auch V. Hofmeister, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin und vergl. Pathol., Bd. 16, 1890, S. 226.

3) C. A. Ewald und Gumlich, Ueber die Bildung von Pepton im menschlichen Magen etc., Berliner klin. Wochenschr., 1890, Nr. 44, S. 1016. Siehe auch R. Neumeister, Sitzungsber. der Physik.-mediz. Gesellsch. zu Würzburg, 1889, S. 70.

4) Schmidt-Mülheim, Du Bois Archiv, 1879, S. 39.

5) Sheridan Lea, Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, S. 226.

Sie bringt zunächst die direkt assimilierbaren Eiweißstoffe als solche, oder als Syntonin in Lösung, während sie die nicht unmittelbar resorbierbaren Proteïnsubstanzen in der Weise umformt, daß aus ihnen resorbierbare Stoffe entstehen, sei dies nun durch eine einfache Denaturierung, wie beim Eieralbumin, oder durch die Abspaltung eines nicht assimilierbaren Stoffes, wie beim Hämoglobin.

Außerdem aber wird anscheinend ein welchselnder, entweder größerer oder geringerer Anteil der Eiweißstoffe in Albumosen und Peptone gespalten.

Der Zweck dieser Einrichtung ist unbekannt. Da aber Versuche ergeben haben, daß die Aufsaugung der Albumosen und Peptone bedeutend schneller erfolgt, als diejenige der einfach gelösten Eiweißstoffe, läßt sich annehmen, daß die Peptonbildung für die Ausnutzung der Eiweißnahrung dann zur Notwenigkeit wird, wenn Eiweißstoffe in größeren Mengen zur Aufnahme gelangen. Denn unter diesen Umständen könnte ein Teil der nur langsam resorbierbaren nativen Eiweißstoffe den Dünndarm passieren und in den unteren Darmpartien leicht der bakteriellen Zerstörung anheimfallen.

Dagegen muß es für den Organismus ersichtlich von Vorteil sein, wenn bei wenig reichlicher Eiweißnahrung dieselbe möglichst unverändert zur Resorption gelangt, weil die Eiweißstoffe ja eine größere Summe von Spannkraft repräsentieren, als die Peptone.

Unsere Vermutung, daß bei spärlicher Eiweißnahrung auch die Verdauungssäfte verhältnismäßig schwächer auf dieselbe einwirken, als auf große Eiweißmassen im Darm, wird vielleicht gestützt durch einen Befund von LEWASCHEW und HEIDENHAIN [1]), welche feststellten, daß die Pankreasdrüse von Hunden um so weniger Trypsinogen enthält, je länger man die Tiere fasten läßt, so daß der Fermentgehalt mit steigender Hungerzeit bis auf ein Minimum sinkt.

Ist es demnach wahrscheinlich, daß die Ausdehnung der Peptonisation stets dem Bedürfnis entspricht und durch irgend welche Einrichtungen reguliert wird, so ist doch nicht zu leugnen, daß diese Anschauung mehr auf allgemeinen Beobachtungen, als auf direkten Versuchen beruht. Aber es ist vorläufig keine Methode bekannt, mit deren Hilfe sich die Ausdehnung der Peptonisation im Darm unter verschiedenen Ernährungsverhältnissen exakt feststellen ließe, weil in den Gang der Auflösung und Verdauung bereits im Magen die Resorption der gebildeten Produkte eingreift. Was man quantitativ bestimmen kann, ist doch nur immer der jeweilig vorhandene Inhalt des Darmkanales. Ob aber das aus ihm verschwundene Eiweiß als solches, als Albumosen oder als Pepton resorbirt wurde, entzieht sich jeder Kontrolle [2]).

Seit einigen Jahren ist man von ärztlicher Seite dazu geschritten, künstlich hergestellte Albumosen- und Peptonpräparate an herab-

---

1) LEWASCHEW, Ueber die Bildung des Trypsin im Pankreas und über die Bedeutung der BERNARD'schen Körnchen in seinen Zellen, Pflüger's Archiv, Bd. 37, 1885, S. 32.

2) Außer den bereits angeführten Autoren haben den Umfang der Eiweißverdauung im Magen quantitativ zu verfolgen versucht: A. CAHN, Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 12, 1887, S. 34 und ROTHSCHILD, Inaug.-Dissert., Straßburg 1886. Siehe auch Mediz. Centralblatt, 1887, S. 324.

gekommene Kranke zu verabreichen. Ob sich hierdurch eine bessere Ernährung, als mit fein geschabtem Muskelfleisch erzielen läßt, ist indessen sehr fraglich.

Für Gesunde ist jedenfalls festgestellt, daß die Albumosen und Peptone keinen größeren Nährwert besitzen, als die nativen Eiweißstoffe, der Stoffwechsel wird hierdurch in keiner Weise geändert. Selbst das Verhältnis des Harnstoffs zum Gesamtstickstoff des Harns bleibt nach Untersuchungen von Horton-Smith [1]) dasselbe, gleichgiltig, ob die Ernährung mit peptonisierter oder mit gewöhnlicher Milch erfolgt.

Infolgedessen kann von physiologischer Seite die therapeutische Peptonernährung kaum befürwortet werden, was namentlich von Krukenberg [2]) betont worden ist. Auch die gebräuchliche Verabreichung von Pepsin- und Pankreatinpräparaten erklärt Bunge [3]) geradezu für „zwecklos“.

Sehr merkwürdig ist es nun, daß die Albumosen und Peptone vor ihrer Aufnahme in den Blutstrom noch eine eigentümliche Umformung in der Darmwand erfahren müssen, um assimilierbar zu werden. Hierfür sprechen eine Reihe von Beobachtungen und Versuchen.

Zunächst lassen sich niemals auch nur Spuren von Albumosen oder Peptonen im Blute, im Chylus, oder in irgend einem Organe nachweisen, auch dann nicht, wenn man diese Verdauungsprodukte sehr reichlich in den Darmkanal oder in abgebundene Darmschlingen von Tieren einführt [4]).

Man läßt zu diesem Versuch das Blut des betreffenden Tieres aus der Carotis abfließen, fängt dasselbe in dem doppelten Volumen von 3 proz. Ammoniumsulfatlösung auf, um die Gerinnung zu verhindern, und schüttelt zur Auflösung der Blutkörperchen mit Aether. Nach der Entfernung des Aethers im Scheidetrichter wird die Blutflüssigkeit mit Ammoniumsulfat vollends gesättigt und von den ausgeschiedenen Proteïnstoffen das völlig farblose Filtrat mit Hilfe der Luftpumpe abgesaugt. Hierauf dampft man unter beständigem Umrühren die salzgesättigte Flüssigkeit zu einem dicken Brei ein, saugt von den ausgeschiedenen Salzkrystallen die Flüssigkeit völlig ab und wiederholt diese Operation, bis das Blutwasser bis auf 3—5 ccm konzentriert ist. Daß diese Lösung das gesamte, etwa im Blute vorhanden gewesene Pepton enthalten müßte, ergiebt sich aus Kontrollversuchen, bei denen äußerst geringe Peptonmengen zu viel Blut gegeben und in dieser Weise zweifellos nachgewiesen wurden.

In der aus dem Blute der Versuchstiere erhaltenen Flüssigkeit dagegen fällt die Biuretprobe völlig negativ aus, während im Darm noch sehr reichlich eingeführte Verdauungsprodukte sich vorfinden, welche in gesättigte Ammoniumsulfatlösung übergehen.

Aelteren Vorstellungen Rechnung tragend, mußte man daran denken, ob die Peptone vielleicht in der Leber verändert würden und deshalb im Gesamtblute nicht mehr nachweisbar sind. Dies ist aber auch nicht der Fall. Denn läßt man ein Tier, dessen Darm Pepton

---

1) Horton-Smith, The Journ. of Physiol., Bd. 12, 1891, S. 42.

2) Krukenberg, Chem. Untersuchungen zur wissenschaftl. Medizin, Bd. 1, 1886, S. 57 und Bd. 2, 1888, S. 235.

3) Bunge, Lehrbuch, 1889, S. 156.

4) R. Neumeister, Ueber die Einführung der Albumosen und Peptone in den Organismus, Zeitschr. f. Biolog., N. F. Bd. 6, 1888, S. 277.

reichlich enthält, aus der Pfortader verbluten, so gelangt man, in Bezug auf den Peptonnachweis, ebenfalls zu einem negativen Resultat [1]).

Ferner verschwinden die Peptone keineswegs, wenn man sie in eben noch nachweisbarer Menge dem defibrinierten Blute eines Hundes zusetzt und die Blutflüssigkeit in einem künstlichen Kreislaufe durch die lebensfrische Leber des betreffenden Tieres hindurchleitet [2]).

Kein anderes Resultat wird erreicht, wenn man weiter noch so wenig Pepton- oder Albumosenlösung sehr langsam in eine Mesenterialvene von lebenden Hunden einströmen läßt, so daß die Flüssigkeit die Leber durchsetzen muß [3]). Die Verdauungsprodukte werden nicht assimiliert, sondern erscheinen prompt im nächsten Harn. Diese Versuche sind in neuester Zeit durch Shore [4]) im Laboratorium von Heidenhain mit den verschiedensten Abänderungen wiederholt und durchaus bestätigt worden.

Shore ließ etwa 1 g Pepton im Verlaufe von 1—1½ Stunden sowohl durch die Leber, als auch in einen Ast der Milzarterie von lebenden Hunden einströmen, so daß die Injektionsflüssigkeit nach der Milz auch die Leber durchsetzen mußte. Es ergab sich, daß die Milz eines 12 kg schweren Hundes im Verlaufe von 10 Minuten nicht einmal 0,1 g Pepton umzuwandeln vermag. Denn das Pepton gelangte in allen Versuchen ausnahmslos zur Ausscheidung durch die Nieren, auch wenn es zur Vorsicht in dem defibrinierten Blute desselben Tieres gelöst worden war.

Bringt man sorgfältig gereinigte Albumosen oder Peptone in geringer Menge mit Umgehung der Darmwand direkt ins Blut, so verhalten sie sich hier wie Fremdkörper. Sie erscheinen nicht nur prompt im Harn [5]), sondern wirken in größeren Mengen sogar giftig [6]). Man findet die Gerinnbarkeit des Blutes, wie durch die Toxalbumine, aufgehoben, beziehungsweise beträchtlich verlangsamt. (Nur die Protalbumose und das Antipepton zeigen keinen Einfluß auf die Blutgerinnung, Kühne a. a. O.). Ferner wird der Blutdruck derart herabgesetzt, daß die Tiere daran zu Grunde gehen können, was namentlich leicht bei jungen Individuen eintritt. Die Sektion ergiebt Sugillationen

---

1) R. Neumeister, Zur Frage nach dem Schicksal der Eiweißnahrung im Organismus, Sitzungsber. der Physik.-mediz. Gesellsch. zu Würzburg, 1889, S. 66.

2) Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd 6, 1888, S. 287.

3) R. Neumeister, Sitzungsber. d. Physik.-mediz. Gesellsch. zu Würzburg, 1889, S. 68.

4) Shore, Ueber das Schicksal der Peptone im Lymphsystem, The Journal of Physiol., Bd. 11, 1890, S. 528 und Verhandl. des X. intern. mediz. Kongresses, 1891, 2 Bd. S. 31.

5) F. Hofmeister, Ueber das Schicksal des Peptons im Blute, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 127. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 283 und Bd. 9, 1890, S. 318.

6) Schmidt-Mülheim, Du Bois' Archiv 1880, S. 50 u. 54. Fano, ebendas., 1881, S. 277. W. Kühne und Pollitzer, Verhandl. des Naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 3, 1885, S. 292. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 284. Shore, Ueber die Wirkung des Peptons bei der Einbringung ins Blut und in die Lymphe, The Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, S. 561.

und selbst größere Blutaustritte in verschiedenen Organen. Daß diese giftigen Eigenschaften den Albumosen und Peptonen selbst zukommen, und nicht etwa beigemischten fremden Substanzen, darf nach den Untersuchungen von SALKOWSKI [1]) als erwiesen gelten.

Ihre toxische Wirkung müssen die Albumosen und Peptone durch ihre Umformung in der Darmwand verlieren, denn man bemerkt an diesen Verdaungsprodukten durchaus keine giftigen Eigenschaften, wenn sie vom Darm aus in beliebigen Mengen in die Blutbahn treten [2]).

Die in eine Arterie oder Vene injizierten Albumosen oder Peptone sind schon nach wenigen Minuten nicht mehr im Blut, wohl aber in der Harnblase zu finden. Werden aber Hunden große Peptonmengen schnell in eine Vene gespritzt, so sinkt der Blutdruck so energisch, daß die Harnsekretion sistiert wird [3]). Aber auch in diesem Falle verschwinden die Peptone nach einigen Minuten vollkommen aus dem Blute. Sie treten in die Lymphgefäße über [4]), von wo aus sie bei sehr großer Anhäufung gegen den Darm zur Ausscheidung gelangen können, wie sich durch Versuche an hungernden Hunden erweisen läßt. Dieselbe Erscheinung beobachtet man nach reichlichen Peptoninjektionen ins Blut von Kaninchen, denen die Ureteren unterbunden sind [5]).

Daß ins Blut gespritzte größere Peptonmengen der Ausscheidung anheimfallen, würde gegen die Assimilierbarkeit der Peptone überhaupt nichts beweisen. Allerdings kann man die unmittelbar assimilierbaren Proteïnsubstanzen in auffallend großen Mengen in eine Vene einströmen lassen, ohne daß auch nur Spuren davon durch die Nieren entfernt werden. Aber es wäre wohl denkbar, daß sich die Peptone und Albumosen anders als die übrigen Proteïnsubstanzen verhalten, und daß bei ihrer direkten Einführung in die Blutbahn die quantitativen Verhältnisse durchaus ins Gewicht fallen. Denn auch die Injektion von Traubenzucker wird bis zu einer gewissen Grenze vertragen; überschreitet aber das eingeführte Quantum 0,25 °/₀ der Blutmenge, so tritt nach den Untersuchungen von CL. BERNARD [6]) der Ueberschuß bald mit dem Harn zu Tage. Es wäre nun nicht unmöglich, daß sich die Peptone und Albumosen in dieser Beziehung nicht den übrigen Proteïnsubstanzen, sondern dem Traubenzucker anreihen. Aber selbst wenn man nur halb so viel Albumosen oder Peptone, als Zucker vertragen wird, und noch viel weniger, ins Blut spritzt, erscheinen sie im Harn.

Die im Darmkanal aus der Eiweißnahrung entstehenden Peptone und Albumosen sind somit zweifellos Fremdkörper in der Säftemasse, was nicht nur aus den mitgeteilten Versuchen hervorgeht, sondern auch aus dem Befunde, daß diese Stoffe, wenn sie unter pathologischen Verhältnissen entweder unverändert die Darmwand passieren oder in den Geweben durch bakterielle Einflüsse entstehen, nicht im Organismus zurückgehalten werden, sondern mit dem Harn zu Tage treten.

---

1) E. SALKOWSKI, Ueber das Peptotoxin BRIEGER's, Virchow's Archiv, Bd. 124, 1891, S. 409 und Deutsch. mediz. Wochenschrift, 1891, Nr. 29 u. 31.

2) Vergl. R. NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 350.

3) SCHMIDT-MÜLHEIM, a. a. O.

4) SHORE, The Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, S. 528.

5) R. NEUMEISTER, Sitzungsber. der Physikal.-med. Gesellsch. zu Würzburg, 1889, S. 71.

6) CL. BERNARD, Vorlesungen über Diabetes, übersetzt von C. POSNER, Berlin 1878.

Endlich liegen eine Reihe von Beobachtungen vor, durch welche erwiesen ist, daß die Peptone in der That irgend eine Umformung in der Darmwand erfahren, bevor sie in die Blutbahn treten.

C. LUDWIG und SALVIOLI[1]) isolierten eine Dünndarmschlinge vom Hunde mit ihrem Mesenterium, welches nach der Methode der künstlichen Durchblutung behandelt wurde. Die Darmschlinge wurde durch Ausspülen gehörig gereinigt, mit einer Peptonlösung beschickt und an den Enden durch eine Ligatur geschlossen. Sie zeigte während des ganzen Versuchs peristaltische Bewegungen. Der Blutstrom trat in eine Mesenterialarterie ein, während er aus der zugehörigen Vene wieder abfloß. Als nach einiger Zeit der Darminhalt untersucht wurde, war das Pepton aus demselben verschwunden, aber auch in dem künstlichen Kreislauf war es nicht vorhanden. Es hatte demnach auf seiner Wanderung vom Darmlumen zum Blute, also in der Darmwand, eine Umformung erfahren, so daß es den Peptonreaktionen nicht mehr zugänglich war. Dagegen verschwand das Pepton nicht, wenn es bei einem Kontrollversuch dem durchgeleiteten Blute hinzugefügt wurde, also die Darmwand nicht zu passieren hatte.

Schon beim einfachen Zusammenbringen von gehörig abgewaschenen lebensfrischen Darmstücken mit Peptonen oder Albumosen, welche in dem fibrinfreien und zweckmäßig verdünnten Blut des betreffenden Tieres gelöst werden, bemerkt man ein Verschwinden der Verdauungsprodukte nach ganz kurzer Zeit und zwar in verhältnismäßig bedeutenden Mengen, wenn man durch einen langsamen Luftstrom dafür sorgt, daß die Blutflüssigkeit in steter Bewegung bleibt, so daß alle Teile derselben mit der Darmschleimhaut in fortwährende Berührung treten. Hierbei ist zu bemerken, daß die Peptone keineswegs als solche in der Darmwand aufgespeichert werden[2]).

Eine ähnliche Beobachtung stammt von FRANZ HOFMEISTER[3]). Er zerlegte den peptonhaltigen Magen eines eben getöteten Hundes in zwei annähernd gleiche Teile und brachte den einen Teil sofort, den anderen dagegen erst nach zwei Stunden zur Untersuchung. Es ergab sich nun, daß der frisch untersuchte Teil ganz erheblich mehr Pepton enthielt, als der aufbewahrte, in welchem das Pepton gänzlich verschwinden konnte. Diese umwandelnde Eigenschaft der Magenschleimhaut wurde aber sofort zerstört, wenn letztere einen Moment auf 60° erwärmt wurde.

Die Veränderung der Peptone bei diesen Versuchen muß im wesentlichen auf unbekannte vitale Kräfte zuückgeführt werden, welche in den Epithelien der Schleimhaut ihren Sitz zu haben scheinen.

Es ist durch F. HOFMEISTER[4]) behauptet worden, daß die vom Darm aus resorbierten Peptone von den Leukocyten des adenoïden Gewebes der Darmschleimhaut sowie von denen der Mesenterialdrüsen aufgenommen und in Eiweiß umgewandelt werden. Diese Annahme, welche vielfach Anklang gefunden hat, muß indessen als widerlegt gelten.

---

1) GAETANO SALVIOLI, Du Bois' Archiv, 1880, Supplem., S. 112.

2) Vergl. R. NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 324.

3) F. HOFMEISTER, Das Verhalten des Peptons in der Magenschleimhaut, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 69.

4) F. HOFMEISTER, Archiv f. exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 19, 1885, S. 32, Bd. 20, 1885, S. 291 und Bd. 22, 1887, S. 306. Vergl. auch J. POHL, ebendas., Bd. 25, 1888, S. 31.

Hiergegen spricht allein schon die vorher erörterte Thatsache, daß die Lymphbahnen gar nicht die Resorptionswege der Eiweißstoffe und ihrer Verdauungsprodukte bilden. Ferner hat Heidenhain[1]) berechnet, daß die Menge der in der Darmwand und in den Mesenterialdrüsen vorhandenen Leukocyten für diese Funktion unmöglich genügen kann.

Namentlich sprechen gegen die Anschauung von Hofmeister folgende Thatsachen: Es ist bekannt, daß ein großer Hund von 34 kg sich nur dann im Stickstoffgleichgewicht zu halten vermag, wenn er täglich bei Ausschluß jeder anderen Nahrung mindestens 274 g Eiweiß (auf Trockensubstanz berechnet) erhält. Die Ueberführung dieser Eiweißmenge auf dem Wege der Lymphbahnen in die Säftemasse ist aber ausgeschlossen. Dies folgt aus dem Nachweis, daß der Hundechylus unter allen Umständen nur 2,1 Proz. an Eiweiß enthält. Um 274 g trockenes Eiweiß nach der Resorption auf den Lymphbahnen dem Blute zuzuführen, müßten in 24 Stunden 12 454 g Flüssigkeit durch den Ductus thoracicus des Hundes fließen, während in Wirklichkeit nur etwa der 10. Teil dieser geforderten Menge beobachtet wird[2]). Endlich ist es wenig begreiflich, daß die Leukocyten nur in der Darmwand und in den Mesenterialdrüsen diese peptonumwandelnde Fähigkeit besitzen sollen, während den Lymphzellen in anderen Organen, z. B. im Blut und in der Milz, diese Eigenschaft nachweislich völlig abgeht. Als Shore[3]) bei einem Hunde in ein Lymphgefäß des Hinterfußes im Verlaufe von 30 Minuten nur 0,049 g Pepton, in Lymphserum gelöst, einströmen ließ, vermochte er das Pepton in 20 Minuten in dem aus einer Fistel fließenden Chylus des Ductus thoracicus nachzuweisen. Es konnten somit innerhalb einer halben Stunde die zahlreichen Lymphzellen, mit denen die Injektionsflüssigkeit in Berührung trat, nicht einmal 5 Centigramm Pepton umwandeln.

Ueber die Natur der Peptonumformung seitens der Schleimhautepithelien der Darmwand ist etwas Sicheres nicht bekannt. Sie ist, wie schon angedeutet wurde, auf eine Rückverwandlung in Eiweiß bezogen worden, ohne daß jedoch genügende Gründe für diese Ansicht erbracht werden konnten.

Bedenkt man, daß die Peptone im Organismus, ebenso wie die unverändert resorbierten Eiweißstoffe schnell zersetzt werden, so kann auf den ersten Blick eine Rückverwandelung in wirkliches Eiweiß kaum zweckmäßig erscheinen, vielmehr sollte man dann an eine weitere Spaltung der Peptone in kleinere Moleküle denken, eine Anschauung, welche von Brücke[4]), von Voit[5]) sowie besonders von Fick[6]) vertreten worden ist. Durch die neueren Ernährungsversuche mit Pepton ist es

---

1) Heidenhain, Pflüger's Archiv, Bd. 43, 1888, S. 73.

2) Zawilski, Arbeiten aus dem physiol. Institut zu Leipzig, 1876, S. 161.

3) Shore, a. a. O.

4) Brücke, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 37, 1859, S. 131 und Bd. 59, 1869, S. 612. Vergl. auch Brücke's Vorlesungen über Physiologie, Bd. 1, 1881, S. 363.

5) C. Voit, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 5, 1869, S. 561 und Bd. 8, 1872, S. 356. Vergl. auch dessen Urteil in Hermann's Handbuch, Bd. 6 (I), 1881, S. 393.

6) A. Fick, Pflüger's Archiv, Bd. 5, 1871, S. 40. Vergl. auch dessen Compendium der Physiologie des Menschen, 1882, S. 332 und S. 351.

indessen wahrscheinlicher geworden, daß in der That aus den Peptonen und Albumosen durch Polymerisation wieder bei Siedehitze gerinnbare, eiweißartige Substanzen entstehen, deren Zersetzung nach Maßgabe des Bedürfnisses stattfindet, ein Vorgang, welcher mit Bezug auf die Kohlehydrate nicht ohne Analogie wäre.

Das Nahrungseiweiß, gleichviel in welcher Form es zur Resorption gelangt, dient dem Organismus im wesentlichen durch seinen Zerfall als Kraftquelle. Ein gewisser, wenn auch geringer Bruchteil desselben wird aber auch verwendet, um so viel Körpereiweiß zu bilden, als täglich durch den Zerfall der älteren Zellen den Organen verloren geht. Dieser Ersatz des Organeiweißes kann wahrscheinlich einmal erfolgen durch Umformungen der direkt resorbierten Eiweißstoffe, dann aber auch durch eine Verwendung der in der Darmschleimhaut entstandenen noch unbekannten Umwandelungsprodukte der Peptone. Letztere Möglichkeit muß aus Fütterungsversuchen gefolgert werden, bei denen es gelungen ist, durch Fütterung mit eiweißfreien Peptonen oder Albumosen Eiweißansatz im Tierkörper zu erzielen.

Aeltere, wenig überzeugende Versuche [1]) dieser Art stammen von Maly sowie von Plosz, von denen ersterer eine Taube, letzterer einen Hund längere Zeit mit eiweißfreien Peptonen ernährt haben.

Diese Angaben sind aber in neuerer Zeit von Zuntz [2]), Pollitzer [3]), Gerlach [4]) und E. Pfeiffer [5]), welch letzterer an sich selbst experimentierte, bestätigt worden. Alle diese Versuche erstrecken sich zwar nur auf 10 bis 15 Tage, doch scheint es nach ihnen sicher, daß die Albumosen und Peptone Stickstoffansatz bewirken und deshalb, wenigstens auf die angegebene kurze Zeit, in jeder Beziehung die gewöhnliche Eiweißnahrung vertreten können. Eine andere Frage bleibt es, ob dieses auf die Dauer möglich ist. Zuntz hält die Albumosen und Peptone nicht für geeignet, das Fleisch dauernd zu ersetzen, weil sich bei seinen Versuchstieren bald Widerwille und Reizungserscheinungen seitens des Darmes geltend machten, was auch Gerlach bei Versuchen mit Pankreaspepton sowie E. Pfeiffer beobachteten.

Die weiteren Schicksale der in die Säftemasse gelangten Eiweißstoffe sind sehr dunkel. Die geläufige Anschauung, daß die Eiweißstoffe bei ihrer

---

1) P. Plosz, Pflüger's Archiv, Bd. 9, 1874, S. 323. Derselbe und A. Gyergyai, ebendas., Bd. 10, 1875, S. 545. Maly, Pflüger's Archiv, Bd. 9, 1874, S. 609 und ferner Adamkiewicz, Die Natur und der Nährwert des Peptons, Berlin 1877. Vergl. gegen diese Versuche die Bemerkungen von Voit in Hermann's Handbuch der Physiologie, Bd. 6 (I), S. 121 u. S. 394.

2) Zuntz, Pflüger's Archiv, Bd. 37, 1885, S. 313.

3) Pollitzer, Pflüger's Archiv, Bd. 37, 1885, S. 301.

4) Gerlach, Die Peptone in ihrer wissenschaftlichen und praktischen Bedeutung, 1891, S. 63.

5) E. Pfeiffer, Berliner klin. Wochenschrift, Bd. 32, 1885, Nr. 30. Versuche mit gleichfalls positivem Erfolge am Menschen wurden ferner ausgeführt von J. Munk, Deutsche med. Wochenschrift, 1889, Nr. 2 sowie von O. Deiters, Ueber die Ernährung mit Albumose-Pepton, Inaug.-Diss., Berlin 1892.

Zersetzung zunächst in Amidosäuren zerfallen, wird höchstens gestützt durch den Befund von Radziejewski [1]), daß sich aus den meisten Organen ein wenig Leucin gewinnen läßt. Tyrosin dagegen ist niemals unter normalen Verhältnissen in den völlig frischen Geweben nachweisbar.

Spaltungsprodukten der Proteïnsubstanzen begegnen wir erst dann wieder im Organismus, wenn sie, bereits auf dem Ausscheidungswege begriffen, als Vorstufe des Harnstoffs auftreten.

Als ein Produkt der Eiweißzersetzung in den Geweben muß nach den neueren Forschungen die Fleischmilchsäure betrachtet werden, welche nach Untersuchungen von Gaglio [2]), im Laboratorium von Ludwig und Drechsel, im Blute von Hunden während der Verdauung nach Fleischfütterung regelmäßig in einer Menge von 0,3—0,5 pro Mille gefunden wird. Im Hungerzustande sinkt der Gehalt des Blutes an Milchsäure bedeutend, ohne indessen völlig zu verschwinden. So fand Gaglio im Blut von Hunden nach 48-stündigem Fasten noch 0,17 pro Mille Milchsäure.

Als von demselben Forscher Hundeblut im künstlichen Kreislauf durch eine überlebende Niere geleitet wurde, stieg der Gehalt des Blutes an Milchsäure ganz beträchtlich, nämlich bis auf 0,66 pro Mille. Besondere Versuche ergaben, daß diese Zunahme des Milchsäuregehaltes nicht etwa auf eine Ausspülung schon vorhandener Laktate in der Nierensubstanz bezogen werden konnte. Es mußte die Milchsäure vielmehr während der Durchblutung der Niere erst in dem Gewebe entstanden sein.

Auch Durchströmungsversuche mit der Lunge ergaben in dieser Beziehung positive Resultate. Der Milchsäuregehalt des Blutes stieg hierbei bis auf 0,68 pro Mille.

Daß die Blutkörperchen bei dieser Milchsäurebildung in den Geweben nicht entbehrt werden können, ergab ein vergleichender Versuch, in welchem durch eine Lunge erst Blut, dann Serum und dann wieder Blut geleitet wurde. Als hierauf die Flüssigkeiten zur Untersuchung kamen, konnte nur in den beiden Blutportionen, nicht aber im Serum eine Steigerung des Milchsäuregehaltes festgestellt werden.

Ueber die Herkunft dieser in den Geweben gebildeten Milchsäure haben namentlich die Befunde von Minkowski [3]), nach Leberexstirpation bei Gänsen, Licht verbreitet.

Es ist bekannt, daß bei den Vögeln der mit der Nahrung eingeführte Stickstoff im wesentlichen als Harnsäure zur Ausscheidung gelangt, gleichviel ob dieser Stickstoff in der Form von Proteïnstoffen, Amidosäuren, Harnstoff, oder aber als Ammoniumkarbonat aufgenommen wurde.

1) Radziejewski, Virchow's Archiv, Bd. 36, S. 1 und Canstatt's Jahresber. d. Med., Bd. 1, 1866, S. 98.

2) Gaglio, Die Milchsäure des Blutes und ihre Ursprungsstätten, Du Bois' Archiv, 1886, S. 400. Vergl. auch Wyssokowitsch, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1887, Supplem. S. 91. Berlinerblau, Arch. f. exp. Pathol. und Physiol. Bd. 23, 1887, S. 333. Irasava, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1892, S. 349. Dass die Milchsäure des Muskels nicht aus Glykogen oder Zucker stammen kann, zeigte auch Monari, Arch. de biol. ital. 13, 1890, S. 15.

3) Minkowski, Ueber den Einfluß der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 21, 1886, S. 41.

Bei entleberten Gänsen dagegen sinkt die Ausfuhr der Harnsäure bis auf unbedeutende Mengen, während nunmehr der Harnstickstoff größtenteils in der Form von Ammoniak erscheint. Dabei reagiert der Harn neutral oder sauer, denn das Ammoniak ist nicht etwa als Karbonat, sondern als Laktat im Harn vorhanden. Die Menge der nach Leberexstirpation im Harn auftretenden Milchsäure ist stets dem zugleich vorhandenen Ammoniak äquivalent.

Hieraus läßt sich schließen, daß die Bildung der Harnsäure im Organismus des Vogels im wesentlichen in der Leber zustande kommt, wobei als Material das milchsaure Ammoniak eine bedeutsame Rolle spielt.

Auch vom chemischen Standpunkte aus bietet die Bildung der Harnsäure aus Milchsäure, Ammoniak und Kohlensäure keine Schwierigkeiten, da es HORBACZEWSKI [1]) gelang, die Harnsäure durch Erhitzen von Trichlormilchsäure-amid mit Harnstoff darzustellen.

Es ist sehr bemerkenswert, daß die Menge der mit dem Harn der entleberten Tiere ausgeschiedenen Milchsäure von der Zufuhr der Kohlehydratnahrung völlig unabhängig ist, dagegen mit größerer Einfuhr von Eiweißnahrung sogleich ansteigt. Hiernach muß die Milchsäure als ein Produkt des Eiweißzerfalles betrachtet werden.

Den Befunden von MINKOWSKI bei entleberten Gänsen entspricht die Thatsache, daß auch beim Menschen in Fällen schwerer pathologischer Veränderung der Lebersubstanz, namentlich bei akuter gelber Leberatrophie und bei Phosphorvergiftung, reichliche Mengen von Milchsäure im Harn gefunden werden. Daß in diesen Fällen der Ammoniakgehalt, den Milchsäuremengen entsprechend, auf Kosten des Harnstoffs vermehrt ist, läßt sich mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen. Auffallenderweise sind die Ammoniakmengen in derartigen Harnen noch nicht bestimmt worden [2]).

Die bisher angeführten Thatsachen berechtigen zu der Anschauung, daß auch bei den Säugern unter anderem milchsaures Ammoniak als Produkt des Eiweißzerfalls gebildet wird, welches der Leber zuströmt, hier zu kohlensaurem Ammoniak oxydiert und sogleich weiter in Harnstoff übergeführt wird. Daß zu einer derartigen Oxydation und Synthese die Leber befähigt ist, haben die mehrfach bestätigten Durchblutungsversuche von SCHRÖDER (vergl. S. 9), völlig erwiesen.

Ist durch pathologische Veränderungen, wie bei der Leberatrophie, die oxydierende Funktion des Lebergewebes aufgehoben, so wird das Ammoniumlaktat nicht weiter verändert und daher als solches eliminiert.

Dieses Resultat vermochte in neuerer Zeit ARAKI [4]) im Laboratorium von HOPPE-SEYLER auch künstlich zu erreichen, indem er bei Hunden, Kaninchen und Hühnern im Blute dadurch Sauerstoffmangel

---

1) HORBACZEWSKI, Ueber eine neue Synthese und die Konstitution der Harnsäure, Monatshefte f. Chemie, Bd. 8, 1887, S. 201.

2) Nur in einigen Fällen von Lebercirrhose ist gegenüber dem Harnstoff ein vermehrter Ammoniakgehalt des Harns festgestellt. Vergl. HALLERVORDEN, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 12, S. 274 und FAWITZKY, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 45, 1889, S. 439.

4) ARAKI, Ueber die Bildung von Milchsäure im Organismus bei Sauerstoffmangel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1890, S. 335 und 546, Bd. 16, 1891, S. 453 und Bd. 17, 1892, S. 311.

erzeugte, daß er diese Tiere in einer sauerstoffarmen Atmosphäre atmen ließ oder die Verarmung des Blutes an Sauerstoff durch vorsichtige Vergiftung mit Kohlenoxyd herbeiführte.

In allen diesen Fällen erschienen bald bedeutende Mengen von Milchsäure im Harn, die durch Ammoniak abgesättigt waren.

Ebenso findet sich im Harn von Fröschen, welche mit Strychnin oder Kurare vergiftet sind, regelmäßig Milchsäure, weil auch bei diesen Vergiftungszuständen die Atmung Not leidet [1]). Endlich ist erwähnenswert, daß auch der direkt nach dem Anfalle entleerte Harn von Epileptikern regelmäßig Milchsäure enthält, eine Folge der stattgehabten Respirationsstörung.

Auch die Versuche von Araki stützen, gleich denen von Minkowski, die Auffassung, daß die Milchsäure ein Eiweißabkömmling ist, denn diese Säure erschien unter den angegebenen Verhältnissen auch dann im Harn von Hunden, wenn die Tiere 10 Tage gehungert hatten.

Im Anschluß an die Befunde von Araki fand endlich Zillessen[2]) nach Unterbindung der Leberarterie bei Hunden und Kaninchen regelmäßig Milchsäure im Harn. Diese Thatsache ist offenbar darauf zu beziehen, daß die sauerstoffarme Leber das ihr zuströmende milchsaure Ammoniak nicht ausgiebig zu Ammoniumkarbonat zu oxydieren vermag, weshalb auch die Harnstoffbildung ausbleibt, das Laktat in abnormer Menge ins Blut übergeht und mit dem Harn zu Tage tritt.

Uebrigens nahm bei diesen Versuchen von Zillessen der Milchsäuregehalt des Urins von der Operation an stetig ab, was nach den Sektionsbefunden dahin zu erklären ist, daß der Leber auf kollateralen Bahnen allmählich wieder mehr Sauerstoff zugeführt wurde.

Aus den vorerwähnten Versuchen von Gaglio geht hervor, daß die Milchsäure sowohl im Nieren-, als auch im Lungengewebe entsteht. Im Organismus scheint die größte Menge der ins Blut tretenden Laktate aus den Muskeln zu stammen, deren Säuerung bei der Thätigkeit und in der Totenstarre längst auf die Bildung von Milchsäure zurückgeführt worden ist, von welcher geringe Mengen zunächst nicht gebunden erscheinen und deshalb das Dikaliumphosphat in das saure Monokaliumphosphat überführen.

Der konstante Gehalt der toten Muskeln an Laktaten ist leicht festzustellen. Zillessen vermochte die Bildung von Milchsäure aber auch im lebenden Muskel nachzuweisen, wenn er den arteriellen Zufluß eines bestimmten Muskelgebietes eine Zeit lang absperrte, dann die Ligatur wieder löste und das in den Muskeln vorhandene Blut aus der entsprechenden Vene auffing.

In diesem Blut waren regelmäßig beträchtliche Milchsäuremengen vorzufinden, welche sich während der Stauung in den Muskeln angesammelt hatten und nunmehr zur Ausspülung gelangten.

Da in einem abgesperrten Muskelgebiet sich bald Sauerstoffmangel geltend macht, ist es erklärlich, daß die Menge der Laktate je nach dem Grade der Sauerstoffabsperrung ansteigt. Dieser zunehmende

1) Vergl. hierüber Araki, a. a. O., Bd. 15, S. 361 u. S. 367, wo auch die älteren Untersuchungen über diesen Gegenstand von Marcuse, Nebelthau und Werther besprochen werden.

2) Zillessen, Ueber die Bildung von Milchsäure in den Organen bei gestörter Cirkulation und bei der Blausäurevergiftung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 387.

Laktatgehalt des Blutes ist aber sowohl auf eine verminderte Oxydation und Zerstörung der Milchsäure, als auch auf eine vermehrte Bildung derselben infolge der gesteigerten Spaltungsvorgänge im Muskel zu beziehen, welche ja ganz allgemein bei Abnahme der Oxydationsprozesse in den Zellen stärker in den Vordergrund treten [1]).

Daß außer dem milchsauren Ammoniak noch andere, aber in geringen Mengen vorhandene Blutbestandteile, wie zum Beispiel das Aceton, als Endprodukte des Eiweißzerfalles in den Geweben betrachtet werden müssen, ist sicher. Endlich ist zu erwähnen, daß, mit Bezug auf die Resultate der Eiweißzersetzung durch siedende Salzsäure [2]), wahrscheinlich auch im Organismus ein gewisser Bruchteil des Harnstoffs direkt aus dem Eiweißmolekül abgespalten wird, ohne intermediäre Vorstufen zu durchlaufen.

Wir wenden uns nunmehr zur Resorption der Kohlehydrate.

Erfahren die Albumosen und Peptone vor ihrem Eintritt in die Blutkapillaren der Darmwand in der That eine Umwandelung in eiweißartige Stoffe, so müßte hierin eine Schutzvorrichtung gesehen werden, welche es verhindert, daß die leicht löslichen Albumosen und die zudem noch diffusiblen Peptone, je nach ihrem Auftreten im Darmkanal, die Zusammensetzung der Säftemasse in schnell wechselnder Weise beeinflussen.

In Bezug auf leichte Löslichkeit und die Fähigkeit der Diffusion gleichen aber den Peptonen die einfachen Zucker. Auch sie würden, in größerer Menge resorbiert, die konstante Zusammensetzung der Säftemasse wesentlich stören müssen. Deshalb erscheint eine Einrichtung geboten, welche den Zuckergehalt des Blutes reguliert. Aber diese Schutzvorrichtung befindet sich, im Gegensatz zu den Albumosen und Peptonen, für die Zucker erst jenseits der Darmwand, sie wird durch das Lebergewebe gebildet.

Es wurde bei der Frage nach den Resorptionswegen des Zuckers erwähnt, daß der Zuckergehalt des Pfortaderblutes zwar im nüchternen Zustande dem Zuckergehalte des Gesamtblutes gleich ist, daß derselbe aber bei Einführung von Zucker in den Darm bedeutend ansteigen kann [3]). Dagegen weiß man durch Untersuchungen beim Menschen und den verschiedensten Tieren, daß der Zuckergehalt des übrigen Blutes eine ganz bestimmte Grenze nie überschreitet, welche etwa bei 0,2 Proz. liegt [4]). Diese beiden Thatsachen sind offenbar nur so in Einklang zu bringen, daß die Leber den ihr vom Darm aus zuströmenden Zucker zurückhält, falls seine Menge die angegebene Grenze zu überschreiten droht.

Zahlreiche Fütterungsversuche an ausgehungerten Tieren [5]) haben

---

1) Vergl. S. 88.

2) Vergl. S. 27.

3) v. Mering, Ueber die Abzugswege des Zuckers aus der Darmhöhle, Du Bois' Archiv, 1877, S. 413.

4) Cl. Bernard, Leçons sur le diabète, Paris 1877. Abeles, Wiener med. Jahrbücher, 1875. v. Mering, a. a. O., S. 398. Vergl. auch J. Seegen, Die Zuckerbildung im Tierkörper, Berlin 1890, S. 107.

5) Vergl. die unten angeführten Fütterungsversuche von Pavy und Tscherinoff sowie ferner Hergenhahn, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9,

in der That ergeben, daß die Leber den überschüssigen Nahrungszucker in ihren Zellen aufspeichert, indem sie ihn durch Polymerisation in Glykogen überführt. Die hiernach in der Leber vorgefundenen Glykogenmengen sind viel zu groß, als daß sich ihre Herkunft in anderer Weise erklären ließe[1]). Macht man ferner die Leber eines Kaninchens durch achttägiges Hungern völlig glykogenfrei und läßt in eine Mesenterialvene des Tieres sehr langsam einige Gramm reinen Traubenzuckers, in sorgfältig defibriniertem Kaninchenblut gelöst, einströmen, so findet man reichlich Glykogen in der Drüse vor, ohne daß Zucker in den Harn übergeht[2]). Dagegen tritt schnell Glykosurie ein, wenn man die gleiche Zuckermenge unter denselben Kautelen in eine Jugularvene bringt. Eine Glykogenablagerung beobachtete ferner LUCHSINGER[3]), als er traubenzuckerhaltiges Blut (2 Proz.) in einem künstlichen Kreislauf durch eine frisch ausgeschnittene Hundeleber leitete.

Andererseits liegt nichts näher, als die Annahme, daß die Leberzellen auch umgekehrt die Fähigkeit besitzen, das abgelagerte Glykogen allmählich wieder in Zucker zu spalten und davon an das Lebervenenblut genau so viel abzugeben, als nach Bedarf zerstört werden muß. Den Anstoß, nach der einen oder der anderen Richtung zu wirken, erhält das Zellprotoplasma durch eine noch so geringfügige Zunahme oder Abnahme des Blutzuckers, indem jede Entfernung von der Norm als Reiz auf die Leberzellen sich geltend macht, welche somit zu vollkommenen Regulatoren für den Zuckergehalt im Blute werden.

Die Erkenntnis dieser Leberfunktion, welche der Oekonomie der resorbierten Kohlehydrate dient, ist im wesentlichen CL. BERNARD[4]) zu verdanken.

Aus dem Umstande, daß sie im Gegensatz zu CL. BERNARD in der völlig frischen Leber keinen Zucker nachzuweisen vermochten, haben in den sechziger Jahren einige Autoren, namentlich PAVY[5]), die Richtig-

---

1890, S. 221. PRAUSNITZ, ebendas., Bd. 8. 1890, S. 389 und KÜLZ, Festschrift für C. LUDWIG, Marburg 1890, S. 104. C. VOIT, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 247.

1) ERWIN VOIT, Die Glykogenbildung aus Kohlehydraten, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 543.

2) CL. BERNARD, Leçons de physiologie expér. (7.), Paris 1855. SCHÖPFER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 1, 1872, S. 73. G. HEIDENHAIN, Beiträge zur Lehre des Diabetes mellitus, Königsberg 1874. Neuerdings haben ferner C. VOIT und LUSK gezeigt, daß auch die subkutane Zufuhr von Traubenzucker beim Kaninchen eine Anhäufung von Glykogen in der Leber bis zu 8 % hervorzurufen vermag, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 288.

3) LUCHSINGER, Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens, Dissert. Zürich 1875, S. 62.

4) CL. BERNARD, Nouvelle fonction du foie, Paris 1853 und zahlreiche spätere Abhandlungen desselben, namentlich: Critique expérimentale sur le mécanisme de la formation du sucre dans le foie, Compt. rend., Bd. 85, 1877.

5) PAVY, On the alleged sugar forming function of the liver, London 1861 und Untersuchungen über Diabetes mellitus, übersetzt von LANGENBECK, 1864. RITTER und MEISSNER, Zeitschr. f. rationelle Medizin, Bd. 24, 1865, S. 65. M'DONELL, Observations on the function of the liver, Dublin 1865. EULENBURG und STÄDELER, Züricher Mitteilungen, 1867.

keit der CL. BERNARD'schen Lehre in Abrede gestellt, indem sie die Umwandelung des Glykogens in Zucker lediglich als einen postmortalen Vorgang erklärten, bewirkt durch die Wirkung eines im absterbenden Lebergehalte frei werdenden Fermentes. Diese Anschauung ist indessen durch CL. BERNARD [1]) sowie durch eine Reihe anderer Forscher, ja durch PAVY [2]) selbst, durchaus widerlegt worden. Die Leber, einem lebenden Tiere schnell entnommen und sogleich in siedendes Wasser verbracht, enthält in der That Zucker, dessen Menge 0,2—0,6 Proz. beträgt. Diese Zuckermenge vermehrt sich allerdings schnell beim Liegenlassen des ausgeschnittenen Organs [3]), aber keineswegs durch einen postmortalen Vorgang, sondern in Gegenteil, weil das überlebende Protoplasma der Leberzellen noch weiter umsetzend auf das Glykogen einwirkt, während der gebildete Zucker nicht durch die Cirkulation fortgeführt wird.

In neuerer Zeit hat endlich J. SEEGEN [4]) versucht, die Abkunft des Blutzuckers in anderer Weise als CL. BERNARD zu erklären. Der Blutzucker soll nach SEEGEN lediglich aus dem Nahrungseiweiß stammen, das Leberglykogen dagegen diene wahrscheinlich der Fettbildung. Die Versuche, welche SEEGEN für seine Theorie anführt, haben indessen zwar zahlreiche und gründliche Widerlegungen [5]), aber bisher keine Bestätigung erfahren.

Das Glykogen hat somit für den Stoffwechsel der Tiere eine ähnliche Bedeutung, wie die Stärke für den Stoffwechsel der Pflanze. Beide Polysaccharide repräsentieren einen Ueberschuß an Zucker, welcher als Reservenährmaterial in den Organen abgelagert wird. „Durch die Glykogenbildung wird momentan überflüssiges Material aufgespeichert, bis es entweder vom Organismus verbraucht oder in eine festere Verbindung, in das Fett übergeführt werden kann. Durch die Ablagerung der aufgenommenen Kohlehydrate in Form von Glykogen wird der Organismus von momentan unnötigen Stoffen entlastet und zugleich verhütet, daß der leicht diffundierbare Zucker unverändert und unbenützt mit dem Harn sich wieder entfernt“ [6]).

Doch sind die arbeitenden Organe, die Muskeln und Drüsen, nicht

---

1) CL. BERNARD, Critique expérimentale sur la fonction glycogénique du foie, Compt. rend., Bd. 84, 1877. Vergl. auch DALTON, Sugar formation in the liver, Transaction of the New York Academy, 1871.

2) PAVY, On certain points connected with diabetes, Croonian Lectures, 1878.

3) Vergl. PRAUSNITZ, Ueber die Abnahme des Glykogens nach dem Tode, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 411.

4) J. SEEGEN, Die Zuckerbildung im Tierkörper, ihr Umfang und ihre Bedeutung, Berlin 1890 sowie: Studien über Stoffwechsel im Tierkörper, Berlin 1887, worin eine Reihe von früheren Abhandlungen zusammengefaßt sind.

5) Vergl. meine Kritik der SEEGEN'schen Versuche, welche die Bildung von Zucker aus Pepton behaupten, in der Zeitschr. f. Biolog., N. F. Bd. 9, 1890, S. 346—361, wo sich auch die ältere Litteratur über diese Frage angeführt findet.

6) ERWIN VOIT, Die Glykogenbildung aus Kohlehydraten, Zeitschr. für Biologie, N. F. Bd. 7, 1889, S. 551. Vergl. auch C. VOIT, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 291.

auf das Leberglykogen als Zuckerquelle allein angewiesen, weil in diesen Geweben selbst Nahrungszucker als Glykogen abgelagert wird, welches wahrscheinlich sogar in erster Linie stets neu ersetzt werden muß [1]). Der Darmzucker passiert wahrscheinlich, je nach dem Zuckerbedürfnis der übrigen Organe, die Leber und wird hier erst abgelagert, nachdem die Glykogendepots in den Muskeln und Drüsen, wenigstens für den nächsten Bedarf, genügend gefüllt sind [2]). Umgekehrt geht im Hungerzustande der Verbrauch des Leberglykogens dem Schwinden des Muskelglykogens voraus [3]), indem nach Maßgabe des Glykogenverbrauchs in den Muskeln, das Leberglykogen in Zucker umgesetzt und den Muskeln zugeführt wird. Daß die Muskeln in der That fähig sind, selbständig Glykogen zu bilden und dieses Kohlehydrat nicht etwa als solches aus der Leber beziehen müssen, dafür spricht ein Versuch von Külz [4]), welcher nachwies, daß nach subkutanen Zuckerinjektionen eine Zunahme des Muskelglykogens auch bei entleberten Fröschen zustande kommt. Ferner scheint Külz eine Glykogenbildung im künstlich durchbluteten Muskel durch allmählichen Zusatz von Traubenzucker zur Blutflüssigkeit erreicht zu haben [5]).

Die Glykogenmengen, welche der Organismus infolge dieser zuckerpolymerisierenden Fähigkeit der Leber-, Zucker- und Drüsenzellen aufzuspeichern vermag, wechseln je nach der Tiergattung und können bei zweckmäßiger Ernährung, namentlich auch bei Säugetieren recht bedeutend werden. So fand Pavy [6]) bei Hunden, welche andauernd mit

1) Vergl. O. Meyer, Ueber den Glykogengehalt embryonaler und jugendlicher Organe, Diss., Breslau 1884. Aus dieser unter Ehrlich's Leitung ausgeführten Untersuchung geht hervor, daß im bebrüteten Ei schon am 2. Tage in der Anlage des Herzens sowie in den Gefäßen Glykogen nachweisbar ist. Später tritt auch an den entstehenden Muskelplatten, im Darmepithel sowie im Gehirn und Rückenmark Glykogen auf. Erst am 15. Tage beginnt auch in der Leber eine Glykogenablagerung, die allerdings weiterhin, wenigstens bei Hundeembryonen, eine bedeutende Steigerung erfahren kann. Vergl. Demant, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 142. Es scheint demnach die Anwesenheit von Glykogen in den Leberzellen weniger notwendig zu sein, als im übrigen Organismus.

2) Weiterhin freilich findet dann eine größere Glykogenaufspeicherung zunächst nur in der Leber statt. Im übrigen Körper beginnt sie erst wieder zu steigen, nachdem der Glykogengehalt der Leber schon eine gewisse Höhe erreicht hat. Vergl. Prausnitz, Ueber den zeitlichen Verlauf der Ablagerung und des Schwindens des Glykogens, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 399.

3) S. Aldehoff fand im Laboratorium von Külz nach 6 Hungertagen bei einem Kaninchen zwar die Leber glykogenfrei, doch in der Muskulatur noch 0,56 g Glykogen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 137. Zu demselben Resultat gelangte auch E. Hergenhahn, ebendas., Bd. 9, 1890, S. 225.

4) Külz, Bildet der Muskel selbständig Glykogen? Pflüger's Archiv, Bd. 24, 1881, S. 64. Vergl. hierüber auch Schmelz, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 180, Prausnitz, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 411.

5) Külz, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 237.

6) Pavy, The influence of diet on the liver, citirt nach Seegen, Die Zuckerbildung etc., S. 196.

Brot und Kartoffeln gefüttert waren, in der Leber 17 Proz. Glykogen, ebenso viel und selbst bis zu 27 Proz. bei Kaninchen, welche ausschließlich Stärke und Rohrzucker erhalten hatten. TSCHERINOFF [1]), welcher mit Hühnern experimentierte, erhielt aus der Leber nach 3-tägiger Fütterung von Rohrzucker und Fibrin 12,8 Proz., nach Beibringung von Rohr- und Traubenzucker 14,7 Proz. Glykogen. Bei der Annahme, daß hiernach auch die Leber des Menschen imstande ist, wenigstens 10 Proz. Glykogen aufzunehmen, würde sie bei einem Gewicht von $1^1/_2$ k etwa 150 g resorbierten Nahrungszucker zurückhalten können. Mindestens die gleiche Glykogenmenge, als die Leber, soll die Muskulatur und der übrige Organismus beherbergen können [2]).

Die Gesamtmenge des im menschlichen Organismus unter Umständen zur Ablagerung kommenden Glykogens dürfte daher wohl auf 300 g veranschlagt werden können [3]).

Käme eine weitere Zuckermenge zur Resorption, so müßte sich der Zucker im Blute in abnormer Menge anhäufen, wenn nicht in diesem Falle die Nieren den überschüssigen Zucker sofort zur Ausscheidung brächten [4]).

Der oft behauptete geringe Zuckergehalt des normalen Harns ist im höchsten Grade unwahrscheinlich, um so mehr, als noch niemand Zucker aus dem Harn von Gesunden in Substanz dargestellt hat [5]). Nur nach absichtlicher überreicher Zuckerzufuhr läßt sich bei gesunden Menschen und Tieren eine Glykosurie beobachten.

Die älteren Angaben hierüber gehen weit zurück, eingehend ist diese Erscheinung von WORM-MÜLLER [6]) untersucht worden. Derselbe fand den zunächst gelassenen Harn von verschiedenen, völlig gesunden Personen nach dem Genuß von 50 g Traubenzucker oder 200 g Honig, unter Zuführung von Wasser und Wein, regelmäßig mehr oder weniger zuckerhaltig. Auch nach Injektionen von Zuckerlösungen in den Dickdarm von Hunden hat EICHHORST [7]) Glykosurie auftreten sehen, selbst

1) TSCHERINOFF, Ueber die Abhängigkeit des Glykogengehaltes der Leber von der Nahrung, Ber. der Wiener Akad., Bd. 51, II, S. 412 und Virchow's Archiv, Bd. 47, 1869, S. 113.

2) R. BÖHM, Pflüger's Archiv, Bd. 23, 1880, S. 51. ERWIN VOIT erhielt aus der Leber einer Gans 21,6 g Glykogen (10,51 $^0/_0$), während sich aus der Muskulatur und den Eingeweiden des Tieres zusammen 22,57 g gewinnen ließen, wobei aber noch der Glykogengehalt der Haut, der Knochen und des Fettgewebes vernachlässigt wurde, Zeitschrift für Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 546 u. 547.

3) BUNGE, Lehrbuch der physiol. Chem., 1889, S. 339.

4) Vergl. S. 250 sowie L. v. BRASOL, Wie entledigt sich das Blut eines Ueberschusses an Traubenzucker? Du Bois' Archiv, 1884, S. 211.

5) Vergl. hierüber SEEGEN, Die Zuckerbildung im Tierkörper etc., S. 236 und Sitzungsber. der Wiener Akad., Bd. 64.

6) WORM-MÜLLER, Die Ausscheidung des Zuckers im Harne des gesunden Menschen nach Genuß von Kohlehydraten, Pflüger's Archiv, Bd. 34, 1884, S. 591. Hier finden sich auch die älteren Versuche von C. SCHMIDT, J. VOGEL, CL. BERNARD und anderen besprochen. Vergl. auch F. HOFMEISTER, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 25, 1889, S. 240. F. MORITZ, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46, 1890, S. 267 sowie C. VOIT, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 265.

7) EICHHORST, Pflüger's Archiv, Bd. 4, 1871, S. 601 und S. 612.

wenn die zuckerhaltigen Flüssigkeiten, wie bei Milchinjektionen, wenig konzentriert waren. Es scheint somit die gleichzeitige starke Wasserzufuhr bei dieser Erscheinung von Bedeutung zu sein.

Durch die vorher erwähnten Versuche von GINSBERG [1]) läßt sich diese Zuckerausscheidung genügend erklären. Der Zucker hat in diesen Fällen teilweise seinen normalen Resorptionsweg durch die Blutkapillaren der Darmwand verfehlt und ist, ohne die Leber zu passieren, von den Lymphbahnen aus in abnormer Menge ins Blut gelangt, dessen Zuckerüberschuß schnell in den Harn befördert wurde. Für diese Auffassung spricht auch die Beobachtung, daß bei der Einführung von viel Rohrzucker dieser lediglich als solcher, nicht invertiert im Harn erscheint [2]). Der Darmsaft hat also auf diesen Zucker wegen der abnorm schnellen Resorption gar nicht einwirken können.

Unter normalen Verhältnissen reicht die Fähigkeit des Organismus, den im Darm aus der Stärke gebildeten Nahrungszucker als Glykogen aufzuspeichern, völlig aus. Außerdem reizen übergroße Zuckermengen den Darm und werden schon deshalb in der Regel nicht resorbiert, sondern diarrhöisch entfernt.

Die Thatsache der Glykogenbildung in den Geweben bedarf noch einiger Bemerkungen.

Es ist schon durch CL. BERNARD und seitdem durch eine Reihe von Forschern festgestellt worden, daß eine Glykogenablagerung in der Leber nicht allein nach der Fütterung mit Kohlehydraten stattfindet, sondern auch bei glykogenfrei gemachten Hunden und Hühnern erfolgt, wenn dieselben andauernd ausschließlich mit Leim- [3]) oder Eiweißstoffen [4]) ernährt werden.

Dieser Befund ist nach der Anschauung von PFLÜGER [5]) nur so zu erklären, daß die Proteïnsubstanzen der Nahrung bei ihrer Zersetzung

1) Vergl. S. 241. Für die Erklärung dieser Zuckerausscheidung ist es von Wichtigkeit, daß bei Leberkranken die Assimilationsgrenze für Zucker nicht herabgesetzt ist (KRAUS und LUDWIG, Klinische Beiträge zur alimentären Glykosurie, Wiener klin. Wochenschrift, 1891, Nr. 46 u. 48). Dies spricht gegen die Anschauung, daß auch der übermäßig in den Darm gebrachte Zucker durch die Kapillargefäße zur Aufsaugung gelangt und nur deshalb nicht assimiliert wird, weil die Leberzellen ihn nicht bewältigen können.

2) WORM-MÜLLER, a. a. O., S. 586. Dies scheint wenigstens für den Menschen zu gelten. Beim Kaninchen findet sich nach der Einführung großer Rohrzuckermengen in den Magen meist ebenfalls nur Rohrzucker, bisweilen aber auch neben diesem Traubenzucker. Vergl. C. VOIT, Zeitschrift f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 270.

3) SALOMON, Virchow's Arch., Bd. 61, 1874, S. 350. LUCHSINGER, Beiträge zur Physiol. und Pathol. des Glykogens, Zürich 1875, S. 30. VON MERING, Pflüger's Archiv, Bd. 14, 1876, S. 279.

4) NAUNYN, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 3, 1875, S. 94. VON MERING, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1876, S. 281. WOLFFBERG, Zeitschr. f. Biolog., Bd. 12, 1876, S. 277. FEIM, Arbeiten aus dem physiol. Laboratorium der Würzburger Hochschule, 1878, S. 332. KÜLZ, Festschrift für CARL LUDWIG, Marburg 1890, S. 93.

5) PFLÜGER, Ueber die synthetischen Prozesse und die Bildungsart des Glykogens im tierischen Organismus, Pflüger's Archiv, Bd. 42, 1888, S. 144.

in den Geweben in gewisse, nicht näher bekannte, zum Teil stickstofffreie Stoffe zerfallen, aus denen sich synthetisch Zucker bildet, der dann in der Leber oder auch in anderen Organen als Glykogen abgelagert wird. Da die Fleischmilchsäure nunmehr als Eiweißabkömmling erkannt worden ist[1]), wäre vielleicht an diese Zwischenstufe bei der Glykogenbildung aus Eiweiß zu denken, wennschon Fütterungsversuche mit Gärungsmilchsäure, als Natriumlaktat gegeben, in dieser Beziehung zu einem negativen oder wenigstens zweifelhaften Resultat führten[2]).

Für die Möglichkeit der Glykogenbildung aus Eiweiß im Tierkörper sprechen übrigens noch andere Beobachtungen. So ist bekannt, daß bei der schweren Form des Diabetes[3]) oder beim Diabetes, welcher bei Tieren nach Phloridzinvergiftung regelmäßig auftritt[4]), selbst bei reiner Fleischdiät oder im Hungerzustande eine sehr hochgradige Ausscheidung von Zucker beobachtet werden kann, welche demnach nur in der zugeführten Eiweißnahrung, bezw. im Organeiweiß seine Quelle hat.

Wird mit der Annahme einer synthetischen Zuckerbildung in den Geweben die Glykogenablagerung auch bei reiner Eiweißnahrung verständlich, so muß doch bemerkt werden, daß auch die Umsetzung eines Teils des vom Darm aus resorbierten Zuckers nicht ohne weiteres, durch einfache Polymerisation, erfolgen kann[5]).

Durch Fütterung und subcutane Einspritzung von Lävulose bei Kaninchen und Hühnern ist nämlich festgestellt, daß auch diese Zuckerart, ebenso gut wie der Traubenzucker, als Material zur Bildung des Leberglykogens dienen kann[6]). Andererseits aber bestehen alle Glykogenablagerungen, gleichgiltig, aus welchem Material sie in der Leber entstanden sind, stets aus derselben Substanz, welche als polymeres Anhydrid der Dextrose betrachtet werden muß, denn das Glykogen, auch aus Lävulose hervorgegangen, zerfällt immer bei der Hydratation glatt auf in Traubenzucker[7]). Aus diesen beiden Thatsachen folgt mit Notwendigkeit, daß die Leberzellen die Eigenschaft besitzen, entweder die Lävulose

---

1) Vergl. S. 245 u. folg.

2) LUCHSINGER, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens, Zürich 1875. RÖHMANN, Beiträge zur Physiologie des Glykogens, Pflüger's Archiv, Bd. 39, 1886, S. 40.

3) SEEGEN, Beiträge zur Kasuistik der Melliturie, Virchow's Archiv, Bd. 21, 1861. KRATSCHMER, Sitzungsber. der Wiener Akad., Bd. 66, 1872. VON MERING, Deutsch. Zeitschr. f. prakt. Mediz., 1877, Nr. 18 und 40, KÜLZ, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 6, 1877, S. 140.

4) VON MERING, Ueber Diabetes mellitus, Verhand. des IV. Kongr. f. innere Medizin, 1887. Durch Phloridzin werden Hunde vorübergehend diabetisch, so daß sie alles Glykogen verlieren. Läßt man die Tiere hierauf hungern, so werden dieselben durch erneute Phloridzingaben wieder hochgradig diabetisch. Die weitere Litteratur findet sich bei CREMER u. RITTER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 459.

5) Vergl. ERWIN VOIT, Die Glykogenbildung aus Kohlehydraten, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 551.

6) Hierüber sind in neuester Zeit sehr eingehende Untersuchungen im Laboratorium von C. VOIT angestellt worden. Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 257 u. 288.

7) K. MAYDL, Ueber die Abstammung des Glykogens, Zeitschr. f.

in Traubenzucker umzuwandeln, aus dem dann die Glykogenbildung stattfindet, oder aber den links drehenden Fruchtzucker direkt in Dextroseanhydrid überzuführen [1]). Auf jeden Fall muß hierbei die Ketongruppe der Lävulose zu einer Aldehydgruppe umgeformt werden.

Die Glykogenablagerungen in den Geweben sind, ihrer Bedeutung als Reservematerial entsprechend, wenig stabil. Alle Umstände, welche das Glykogen als Kraftquelle in Anspruch nehmen, bringen es bald zum Verschwinden, falls ein genügend schneller Ersatz durch Nahrungszufuhr nicht geleistet werden kann.

Schon starkes Abkühlen eines gut genährten Kaninchens bewirkt nach einigen Stunden den völligen Schwund des Leberglykogens [2]), welches unter diesen Umständen der Wärmeproduktion dienen muß.

Läßt man ein Tier hungern, so wird im wesentlichen zuerst das Leberglykogen verbraucht, bevor das Organfett stark angegriffen wird. Die Leber eines Kaninchens wird regelmäßig nach 7—8-tägigem Hungern, die eines Huhnes nach 6-tägiger Karenz gänzlich, oder fast gänzlich, glykogenfrei befunden [3]). Viel länger behalten die Kaltblüter infolge ihres trägen Stoffwechsels ihr Glykogen.

Da bei den meisten Krankheiten die Aufnahme der Nahrung Not leidet, wird es verständlich, daß hier wohl ein Verbrauch von Reservematerial stattfindet, dagegen eine Ablagerung von Glykogen nur schwer zustande kommt. Daher findet man in den Lebern kranker Menschen und Tiere, namentlich nach vorausgegangenem Fieber, wenig oder gar kein Glykogen, was sich schon äußerlich an der dunklen Farbe und dem geringen Umfang des Organs zu erkennen giebt.

Daß bei gleichzeitiger Muskelarbeit der Schwund des Glykogens in der Leber von Hungertieren früher eintritt, als in der Ruhe, ist durch eine Reihe von sorgfältigen Versuchen festgestellt worden [4]). Dies ererklärt sich aus dem stärkeren Glykogenverbrauch in der arbeitenden Muskulatur [5]), für welchen von der Leber her durch stärkeren Glykogenumsatz fortwährend Ersatz geleistet wird.

Wie zuerst Cl. Bernard gezeigt hat, wird die Glykogenbildung und Glykogenzersetzung, wie alle vegetativen Funktionen in den Geweben, vom Nervensystem beeinflußt.

Hierauf bezieht sich wahrscheinlich, wenigstens teilweise, die That-

---

physiol. Chemie, Bd. 3, 1879, S. 196. Hier findet sich auch die ältere Litteratur angegeben. Vergl. auch C. Voit, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 262.

1) C. Voit, a. a. O. S. 289.

2) E. Külz, Ueber den Einfluß der Abkühlung auf den Glykogengehalt der Leber, Pflüger's Arch., Bd. 24, 1881, S. 46. Vergl. auch Böhm und Hoffmann, Beiträge zur Kenntnis des Kohlehydratstoffwechsels, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 8, 1878, S. 295.

3) Hergenhahn, Ueber den zeitlichen Verlauf der Bildung und Anhäufung des Glykogens, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 225.

4) Külz, Ueber den Einfluß angestrengter Körperbewegung auf den Glykogengehalt der Leber, Pflüger's Archiv, Bd. 24, 1881, S. 14. Hier findet sich die ältere Litteratur.

5) Vergl. Eduard Manché, Findet während der Thätigkeit des Muskels ein Verbrauch von Glykogen statt? Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 164.

sache, daß durch die Wirkung einiger Gifte, wie Phosphor, Arsen [1]), Kohlenoxyd [2]), Amylnitrit, Nitrobenzol [3]), Kurare [4]) und Strychnin [5]), das gesamte Leberglykogen zum Verschwinden gebracht wird, wobei zu bemerken ist, daß nach Strychninvergiftung bei Hunden kein Diabetes auftritt [6]), weil hier wahrscheinlich der entstehende Zucker als Kraftquelle für die tetanischen Krämpfe verbraucht wird.

In ähnlicher Weise, wie ein Teil dieser Gifte, wirkt vielleicht auch eine Ueberladung des Blutes mit Kohlensäure. Als ARAKI [7]) Hunde oder Hühner in einer Atmosphäre atmen ließ, deren Sauerstoffgehalt bedeutend verringert war, sah er Milchsäure, Traubenzucker und beim Erhitzen gerinnendes Albumin in den Harn übergehen. Waren aber die Tiere krank oder seit einer Reihe von Tagen im Hungerzustande, so wurde bei dem Sauerstoffmangel im Harne wohl Milchsäure [8]) und Albumin, aber kein Traubenzucker gefunden, was auf den bestehenden Glykogenmangel in diesen Fällen bezogen werden muß.

Endlich wird durch Verletzung gewisser Gehirnteile, namentlich der Spitze des Calamus scriptorius, das gesamte Leberglykogen in Traubenzucker umgesetzt, welcher dann im Harn erscheint [9]). Eine solche Leber verliert indessen nur für kurze Zeit die Fähigkeit, den Nahrungszucker als Glykogen aufzuspeichern, schon nach wenigen Stunden ist diese Schädigung wieder ausgeglichen. Bei Hungertieren bleibt der Zuckerstich (Piqûre) unwirksam [10]), ebenso bei Fröschen nach der Exstirpation der Leber.

Der fragliche Einfluß von Seiten des Nervensystems sowie der meisten der genannten Gifte ist wahrscheinlich ein vasomotorischer und beruht jedenfalls auf gesetzten Circulationsstörungen in der Leber, die

---

1) LUCHSINGER, Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens, Dissert. Zürich 1875, S. 86.

2) SENFF, Ueber den Diabetes nach der Kohlenoxydatmung, Dorpat 1869. Vergl. auch ARAKI, Die Vergiftung mit Kohlenoxyd, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 15, 1891, S. 351.

3) SAIKOWSKY, Ueber die Arsenwirkung auf den Organismus, Centralbl. für die mediz. Wissenschaften, 1865. KONKOFF, Jahresberichte der Tierchemie, 1876, S. 198.

4) CL. BERNARD, Leçons sur le diabète et la glycosurie animale, Paris 1877. Vergl. auch ARAKI, a. a. O. S. 358.

5) DEMANT, Ueber den Einfluß des Strychnin und Kurare auf den Glykogengehalt der Leber und der Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 10, 1886, S. 441.

6) DEMANT, a. a. O. S. 446. Bei Fröschen ist dagegen nach Strychninvergiftung Glykosurie beobachtet (ARAKI, a. a. O. S. 361), doch nur so lange, als deren Lebern Glykogen enthielten (LANGENDORFF, Du Bois' Archiv, 1886).

7) ARAKI a. a. O. S. 364.

8) Vergl. S. 255 u. 256.

9) CL. BERNARD, Leç. sur le syst. nerv., I, p. 401. Vergl. auch ECKHARD, Beiträge zur Anat. u. Physiol., Bd. 4, 1869, S. 1. Auch bei Fröschen läßt sich künstlicher Diabetes erzeugen. Vergl. W. KÜHNE, Ueber den künstlichen Diabetes bei Fröschen, Dissert. Göttingen 1856.

10) Vergl. LUCHSINGER, a. a. O. S. 72. Hier findet sich die ältere Litteratur.

ganz allgemein, welcher Art sie auch seien, eine vermehrte Zuckerbildung aus dem Leberglykogen anregen.

Denn eine solche tritt auch ein durch Einleiten von Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung in eine Mesenterialvene[1]), durch die Unterbindung der Darmarterien[2]), oder endlich durch alle möglichen Operationen, welche die Bauchhöhle oder gar die Leber betreffen. Dies ist namentlich bei den Zuckerbestimmungen des Lebervenenblutes zu berücksichtigen, welche, gegenüber den aus anderen Gefäßbezirken, schon bei sehr geringen Insulten stets zu hoch ausfallen[3]).

Man kennt auch Stoffe, welche konservierend auf den Glykogengehalt der Leber einwirken. Als glykogenschützende Substanz ist namentlich seit lange das Glycerin bekannt[4]). Seine Wirkung ist viel schwächer bei direkter Einführung in die Säftemasse, als wenn es nach der Resorption vom Darm aus in seiner ganzen Menge die Leber passieren muß[5]). Während die früheren Forscher die Beeinflussung der Glykogenablagerung durch das leicht oxydable Glycerin aus der Ersparnis an Zucker oder, wie Luchsinger, aus einer Umformung von Glycerin in Glykogen zu erklären versucht haben, scheint es nach den neueren Befunden von Ransom sicher, daß es sich hierbei lediglich um einen hemmenden Einfluß des Glycerins auf das Protoplasma der Leberzellen handelt. Dies folgt aus der Thatsache, daß bei gut genährten Tieren sowohl der Zuckerstich, als auch die glykogenumsetzenden Gifte nach Glyceringaben wirkungslos sind. Ferner läßt sich beobachten, daß die irgendwie künstlich herbeigeführte Melliturie durch Glyceringaben bald sistiert werden kann.

Außer dem Glycerin bewirkt nach den Beobachtungen von Röhmann[6]) auch in den Darm gebrachtes Ammoniumkarbonat eine verminderte Glykogenumsetzung. Eine Erklärung dieser Thatsache ist vorläufig nicht zu geben. Daß es sich nicht um eine Alkaliwirkung handelt, beweist die völlige Indifferenz des Natriumkarbonats in dieser Beziehung[7]). Nur mag daran erinnert werden, daß durch die Ein-

---

1) Bock u. Hoffmann, Du Bois' Archiv, 1871, S. 550.

2) A. Slosse, Die künstliche Verarmung der Leber an Glykogen, Du Bois' Archiv, 1890, Supplementb., S. 162.

3) Abeles, Zur Frage der Zuckerbildung in der Leber, Wiener mediz. Jahrbücher, 1887, S. 383.

4) Weiss, Sitzungsb. der Wiener Akad., Bd. 67, 1873.

5) Luchsinger, Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens, 1875, S. 38, und namentlich Ransom, Ueber den Einfluß von Glycerin auf die Leber, Journ. of Physiology, Bd. 8, 1887, S. 99.

6) Röhmann, Beiträge zur Physiologie des Glykogens, Pflüger's Archiv, Bd. 39, 1886, S. 21. Ein gleicher Effekt wie durch Ammoniumkarbonat scheint sich ferner durch alle Stoffe erzielen zu lassen, welche im Organismus zu kohlensaurem Ammoniak verbrannt werden. Nebelthau untersuchte nach dieser Richtung das milchsaure, citronensaure und ameisensaure Ammon, ferner Asparagin, Benzamid und Formamid, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 158.

7) Külz, Bewirkt Injektion von kohlensaurem Natron in die Pfortader Schwund des Leberglykogens? Pflüger's Arch., Bd. 24, 1881, S. 48, und Röhmann, a. a. O.

führung des kohlensauren Ammoniaks in den Darmkanal die Leberzellen zu ihrer harnstoffbildenden Funktion [1]) gezwungen werden.

Die Frage, ob die Doppelzucker auch als solche die Darmwand passieren und dann in der Leber Glykogen bilden können, oder aber vor ihrer Resorption im Darmkanal bis auf die einfachen Zucker gespalten werden müssen, ist erst in der jüngeren Zeit einer eingehenden Untersuchung [2]) gewürdigt worden.

Fütterungen von ausgehungerten Kaninchen und Hühnern mit Rohrzucker haben ergeben, daß hiernach die Leber dieser Tiere 12—13 Proz. Glykogen enthält. Da aber, im Gegensatz zum Traubenzucker und der Lävulose, nach subkutaner Einführung von Rohrzucker nur ein ganz unbedeutender Glykogengehalt der Leber gefunden wird, dessen Herkunft in diesem Falle sich aus erspartem Eiweiß herleiten läßt, scheint die Leber nicht imstande zu sein, den Rohrzucker ohne vorherige Invertierung zu assimilieren. Ebenso wie der Rohrzucker verhält sich die Maltose.

Der Milchzucker weicht insofern von den eben genannten Doppelzuckern ab, als er weder bei Einführung von der Haut aus, noch auch in den Magen verbracht, zu einer bedeutenden Glykogenbildung führt. Allerdings findet sich auch nach der Verfütterung von viel Milchzucker eine gewisse Glykogenmenge in der Leber, welche bis zu 3,6 Proz. ansteigen kann. Aber dieses Resultat ist nicht unzweideutig; es ist möglich, das in der Leber vorgefundene Glykogen aus dem Eiweißzerfall abzuleiten und durch eine ersparende Wirkung des Milchzuckers zu erklären. Andererseits scheint es mir denkbar, dass nur die im Milchzucker enthaltene Dextrose zur Glykogenbildung verwendet wird, während die bei der Invertierung im Darm entstandene Galaktose nach der Resorption der sofortigen Zerstörung anheimfällt. Die trotzdem auffallend geringe Ansammlung von Leberglykogen erklärt sich vielleicht aus dem Umstande, dass der Milchzucker im Darm besonders langsam invertiert wird und deshalb seine Komponenten stets immer nur sehr allmählich in die Säftemasse gelangen. Hierbei bleiben natürlich die oben besprochenen übermäßigen Zuckergaben außer Betracht, welche leicht in einen abnormen Resorptionsweg gedrängt werden [3]).

Die Galaktose ist zur Glykogenbildung ungeeignet. Nach den Resultaten von Fütterungs- und Injektionsversuchen scheint den Leberzellen nicht die Eigenschaft zuzukommen, die Galaktose in Traubenzucker überzuführen, sie wird offenbar nach der Resorption sofort verbrannt.

Die Möglichkeit einer direkten Aufsaugung der kolloïden Kohlehydrate und ihrer Verwendung zur Glykogenbildung ist kaum genügend untersucht [4]), scheint aber nach dem geschilderten Verhalten der Doppelzucker sehr unwahrscheinlich. Dagegen ist es fraglich, ob die Vor-

---

1) Vergl. S. 10 und 15.

2) C. Voit, Ueber die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten (nach Versuchen von Jac. Otto, Abbott, Lusk und Fritz Voit), Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 245.

3) Vergl. S. 262.

4) Eine Angabe über das Vorkommen eines dextrinartigen Körpers im Pfortaderblute findet sich bei von Mering, Du Bois' Archiv, 1877, S. 413. Cl. Bernard sowie Drosdorff geben ferner an, Rohrzucker im Blut der Vena portae gefunden zu haben. Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1 1877, S. 226.

bereitung der höheren Kohlehydrate sowie der Doppelzucker zur Resorption durch die sekretive Verdauung erfolgen muß, oder vielleicht vom Organismus auch in anderer Weise geleistet werden kann.

Als Röhmann [1]) Stärkelösung und ferner Rohrzucker in Thiry-Vella'sche Darmfisteln von Hunden brachte, sah er diese Kohlehydrate mit ziemlicher Schnelligkeit verschwinden. Berücksichtigt man, daß der Darmsaft, welcher nur Spuren von Ptyalin enthält, die Stärke nur sehr langsam in Zucker überführt, welcher bisweilen nicht einmal nachweisbar war, so scheint die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß vielleicht auch die Epithelien der Darmschleimhaut die Fähigkeit besitzen, die etwa unverdaut gebliebene Stärke während der Resorption irgendwie umzuformen, so daß sie assimilierbar und zur Glykogenbildung verwendbar wird.

Auch die kaum gestörte Aufsaugung von Stärke bei pankreaslosen Hunden scheint für diese Möglichkeit zu sprechen.

Wie endlich der in den Geweben aus dem Glykogen entstehende Traubenzucker zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird, ist unbekannt. Doch wird allgemein angenommen, daß dies nicht direkt geschieht, sondern daß der Oxydation eine Spaltung des Zuckers vorausgeht.

Vielleicht zerfällt der Zucker hierbei in Milchsäure, welche dann im Organismus sowohl aus Eiweiß, als auch aus den Kohlehydraten sich bilden könnte [2]). Aber auch die Möglichkeit einer Umsetzung des Zuckers in Kohlensäure und Alkohol, welch letzterer dann sogleich weiter verbrannt wird, ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen [3]), weil, nach Befunden von Hoppe-Seyler und Rajewsky [4]), beim Destillieren völlig frischer tierischer Organe mit Wasser stets Spuren von Alkohol ins Destillat übergehen.

Auf der Annahme einer primären Spaltung des Zuckers vor seiner Oxydation beruht die ziemlich allgemein angenommene Theorie des Diabetes. Diese primäre Spaltung des Zuckers soll durch Einflüsse des pathologisch veränderten Centralnervensystems beim Diabetes aufgehoben oder wenigstens gestört sein. In der That lassen sich hiermit alle Erscheinungen dieser chronischen Stoffwechselstörung, welche im zweiten Teile dieses Lehrbuches besprochen wird, ungezwungen in Einklang bringen.

Die Resorption der Fette wird dadurch eingeleitet, daß diese Nährstoffe durch die früher erörterten Vorgänge im Dünndarm bald eine Emulgierung in feinste Tröpfchen erfahren, welche direkt zur Aufnahme seitens der Darmwand geeignet sind. Es wird zweifellos bei weitem die Hauptmasse der Fettnahrung im unzerlegten Zustande resorbiert. Nur ein kleinerer Anteil der Fette unterliegt durch das

---

1) Röhmann, Ueber Sekretion und Resorption im Dünndarm, Pflüger's Arch., Bd. 41, 1887, S. 424. Hier findet sich die ältere Litteratur angeführt.

2) Hierfür sprechen Beobachtungen von Wislicenus und von Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 192, S. 334.

3) Vergl. hierüber Henri Hirschberg, Der Zucker als Nahrungs- und Heilmittel, Jena 1889.

4) Hoppe-Seyler und Rajewsky, Pflüger's Archiv, Bd. 11, 1875, S. 122.

Steapsin des Pankreassaftes einer Spaltung in Glycerin und Fettsäuren, welch letztere, an Alkali gebunden, als Seifen zur Aufsaugung gelangen.

Es wurde auch bereits erwähnt, daß die Galle auf die Resorption der Fette unverkennbar einen fördernden Einfluß besitzt. Andererseits aber mußte festgestellt werden, daß auch beim völligen Ausschluß dieses Sekretes die Fettaufsaugung keineswegs sistiert ist.

Bei Ableitung der Galle nach außen werden mäßige Fettmengen noch resorbiert, während nur größere Fettmassen unter diesen Umständen nicht zur Aufnahme gelangen und leicht zu Verdauungsstörungen Veranlassung geben.

Es fragt sich, wodurch diese digestiven Störungen, welche die reichliche Einführung von Fettnahrung bei Ausschluß der Galle im Gefolge hat, bedingt werden.

Man kann sich vorstellen, daß unter normalen Verhältnissen, also bei Gegenwart von Galle, die Aufsaugung der Fette so schnell erfolgt, daß eine Fettspaltung durch das Pankreassekret, sowie namentlich weitgehende bakterielle Zersetzung derselben, in größerem Umfange nicht stattfinden können. Im anderen Falle dagegen geschieht die Aufsaugung der Fette nur langsam. Es werden daher jetzt durch die spaltende Wirkung der Mikroben aus den nicht resorbierten Fetten in den unteren Dünndarmpartien bald so viel flüchtige freie Fettsäuren unter Gasentwickelung gebildet, daß sie durch das Alkali der Darmsekrete nicht mehr neutralisiert werden können und somit zu einer starken Reizung der Darmwand Veranlassung geben. Hierzu kommt, daß bei mangelhafter Resorption der Fette auch die übrigen Nahrungsstoffe, namentlich die Eiweißkörper, in den Fäulnisprozeß hineingezogen werden. Die nicht aufgesaugten Fette bilden über den Partikeln der Nahrungsmittel unlösliche Schichten, welche das Eindringen der Verdauungssäfte in die Eiweißstoffe und Kohlehydrate sehr erschweren, so daß auch ein Teil dieser Stoffe ungelöst bleibt und somit der Fäulnis anheimfällt. Der besonders üble Geruch der Fäkalien von Gallenfistelhunden, welche reichlich mit fettem Fleisch gefüttert werden, wird hieraus verständlich.

Diejenigen Bestandteile der Galle, welche die Fettresorption befördern, sind zweifellos die Cholate. Wir sahen, daß diese imstande sind, die unlöslichen Kalk- und Magnesiaseifen, selbst bei alkalischer Reaktion des Darminhaltes, mit Leichtigkeit aufzulösen [1]). Hierauf läßt sich die resorptionsbefördernde Einwirkung der Galle gegenüber den Fetten wohl zum Teil zurückführen. Indessen muß dieser Umstand doch nur nebensächlich erscheinen. Die Bedeutung der Galle für die Fettaufsaugung ist im wesentlichen zu suchen in einem eigentümlichen Einfluß der Cholate auf die Epithelien der Darmschleimhaut, infolgedessen diese Elemente in ihrer fettaufsaugenden Funktion unterstützt werden.

In welcher Weise diese Wirkung der Cholate sich geltend macht, ist noch unbekannt, wiewohl hierüber eine Reihe mechanischer Hypothesen, namentlich von Wistinghausen [2]), sowie schon früher von

---

1) Vergl. S. 178.
2) von Wistinghausen, Du Bois' Archiv, 1873.

SCHIFF [1]) aufgestellt worden sind. Da die Unhaltbarkeit aller dieser Anschauungen bewiesen ist [2]), können sie hier übergangen werden. Nicht anders verhält es sich mit der vitalistischen Hypothese von ZAWARYKIN [3]), nach welcher die ausgewanderten Leukocyten der Darmschleimhaut durch ihre amöboïden Bewegungen die Fetttröpfchen im Darmlumen aufsuchen, sich einverleiben und dann durch die Darmwandung gleichsam hindurchlootsen. Auch diese Vermutung ist namentlich durch die Untersuchung von HEIDENHAIN [4]) vollkommen widerlegt worden.

Nur die Theorie von THANHOFER [5]) muß hier Erwähnung finden, weil sie auch durch eine Beobachtung von WIEDERSHEIM [6]) Unterstützung gefunden hat. Es sollen nach THANHOFER durch eine mechanische Zellthätigkeit der Darmepithelien, mit Hilfe von Protoplasmafortsätzen, an der Darmwand Flüssigkeitsstrudel erzeugt werden, durch welche die feinen Fettröpfchen in die Epithelien hineingerissen werden. Wie weit diese Anschauung berechtigt ist, muß durch zukünftige Untersuchungen entschieden werden.

Außer der Galle kommt für die Frage der Fettresorption infolge seines Steapsingehaltes auch der Pankreassaft in Betracht.

Wie bereits ausgeführt wurde, kann man sich leicht davon überzeugen, daß die Fette unserer Nahrung auch ohne Beihilfe des Steapsins mit schwach alkalischen Flüssigkeiten eine Emulsion zu bilden imstande sind. Nach dieser Beobachtung ist man im voraus geneigt, die Notwendigkeit des Pankreassaftes für die Fettresorption zu leugnen.

In der That verhält es sich in dieser Beziehung mit dem Pankreassaft ganz ähnlich, wie mit der Galle. Seine Gegenwart im Darm ist für die Aufsaugung der Fette förderlich, aber durchaus nicht unumgänglich notwendig. Es scheint die Form der Fettnahrung, bei der Frage nach der Bedeutung des Pankreassekretes für die Fettaufsaugung, wesentlich mitzusprechen.

Bis in die jüngste Zeit waren die Meinungen, ob der Pankreassaft zur Fettaufnahme seitens der Darmwand entbehrlich oder notwendig sei, sehr geteilt.

Während eine Reihe von neueren Forschungen, mit Bezug auf die Beobachtungen von CL. BERNARD [7]), die letztere Anschauung vertraten.

---

1) SCHIFF, Ueber die Rolle des pankreatischen Saftes, Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre, Bd. 2, 1857.

2) Vergl. GRÖPER, Ein Beitrag zur Lehre von der Fettresorption, Du Bois' Archiv, 1889, S. 505.

3) ZAWARYKIN, Ueber die Fettresorption im Dünndarm, Pflüger's Archiv, Bd. 31, 1883, S. 231. Vergl. auch SCHÄFER, Pflüger's Archiv, Bd. 33, 1884, S. 513.

4) HEIDENHAIN, Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut, Pflüger's Arch., Bd. 43, 1888, S. 85.

5) VON THANHOFER, Beiträge zur Fettresorption und histologischen Struktur der Dünndarmzotten, Pflüger's Archiv, Bd. 8, 1874, S. 391.

6) WIEDERSHEIM, Ueber die mechanische Aufnahme der Nahrungsmittel in der Darmschleimhaut, Festschrift der 56. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Freiburg, 1883. Vergl. auch WIEMER, Pflüger's Archiv, Bd. 33, 1884, S. 532.

7) CL. BERNARD, Recherches sur les usages du suc pancréatique, Compt. rend., Bd. 28, 1849 sowie: Mémoire sur le pancréas, Compt. rend., 1856, I. Suppl.

wurde andererseits, unter Hinweis auf gewisse Versuche von BIDDER und SCHMIDT[1]) sowie von FRERICHS[2]), die Entbehrlichkeit der Steapsinwirkung betont.

Erst durch das Gelingen der Pankreasexstirpation bei Hunden durch MINKOWSKI und v. MERING[3]) ist auch über diese Frage mehr Klarheit verbreitet worden.

Durch diese Operation ist festgestellt, daß der Ausfall des Pankreassaftes, wenigstens bei Hunden, kaum die ausgiebige Resorption des Milchfettes verhindert, wogegen alle übrigen Fette unter diesen Umständen ganz ungenügend zur Aufsaugung gelangen. Eine vermehrte Resorption der letzteren macht sich aber sofort wieder bemerkbar, wenn der Fettnahrung Rinds- oder Schweinspankreas zugesetzt wird.

Eine Erklärung dieses abweichenden Verhaltens des Milchfettes, gegenüber allen anderen Fettarten, ergiebt sich aus der ausnahmsweis großen Beständigkeit der Fettemulsion, welche von den Butterkügelchen gebildet wird.

Uebersättigt man eine gewöhnliche Fettemulsion mit wenig Säure, so wird dieselbe zwar nicht augenblicklich zerstört, aber der feine Fettstaub ballt sich momentan zu viel größeren Oeltröpfchen zusammen, welche sich allmählich oberhalb der wäßrigen Flüssigkeit ansammeln und zusammenlaufen. Ganz dasselbe ist der Fall, wenn man vor dem Ansäuern auf eine Fettemulsion Pankreassaft hat einwirken lassen, nur bildet sich in diesem Falle oberhalb der angesäuerten Flüssigkeit eine weiße, rahmartige Schicht, welche aus abgeschiedenen freien Fettsäuren mit eingesprengten großen Fetttropfen besteht. Von einer größeren Resistenz der Pankreasemulsionen gegen das Ansäuern, als sie die gewöhnlichen Fettemulsionen besitzen, kann man sich, entgegen einer Angabe von CL. BERNARD, nicht überzeugen.

Ganz anders verhält sich die Milch. Bringt man dieselbe durch Lab zur Gerinnung und löst das Gerinnsel in Pepsin-Salzsäure, so bildet die trübe eiweiß- oder peptonhaltige Flüssigkeit zugleich eine saure Fettemulsion, welche sehr beständig ist. Auch das Alkalisieren durch Soda mit nachfolgendem Wiederansäuern vermag diese Emulsion nicht zu zerstören. Erst nach tagelangem Stehen wird die Flüssigkeit unter Bildung einer oberen Rahmschicht, welche aus feinem Fettstaub besteht, klar.

Wir haben bei unseren bisherigen Betrachtungen angenommen, daß der Inhalt des Dünndarms alkalisch reagiere. Dies ist aber nicht unter allen Umständen und durchweg der Fall. Bisweilen findet man nur den Darmsaft unmittelbar an der Darmwand alkalisch, während das Innere des Chylus, noch vom Magen her, bis ins Jejunum hinunter seine saure Reaktion bewahrt hat. Daher erklärt sich die wiederholt gemachte Beobachtung, daß der Gesamtdünndarminhalt nach der Durchmischung sauer reagiert.

---

1) BIDDER und SCHMIDT, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel, 1852.

2) FRERICHS in Wagner's Handwörterbuch der Physiologie, 1846, Artikel „Verdauung“.

3) Vergl. S. 150.

Es finden sich Angaben von SCHMIDT-MÜLHEIM [1]), MUNK [2]) und von CASH [3]), welche gerade nach reichlicher Fettfütterung bei Hunden eine saure Reaktion des Dünndarminhalts feststellen konnten, aber A. EWALD [4]) welcher beim Menschen die gegenteilige Beobachtung machte, giebt zu bedenken, ob die Befunde der sauren Reaktion unter den angegebenen Verhältnissen nicht darauf zurückzuführen sind, daß durch die Spaltung eines Teils der Fette im oberen Teil des Dünndarms das Alkali bereits verbraucht und dann übersättigt worden ist.

Diese Verhältnisse werden bei Ausfall des stark sodahaltigen Pankreassekretes noch mehr zu Ungunsten der alkalischen Reaktion sich verschieben, so daß nach der Pankreasexstirpation bei Hunden im Dünndarm meist saure Reaktion vorherrscht.

Nunmehr ist es begreiflich, daß nach dieser Operation die Emulgierung und somit auch die Resorption der Fettnahrung im allgemeinen Not leidet, während nur bei Milchgenuß die Emulsion der Butterkügelchen durch das mangelnde Alkali fast unbeeinflußt bleibt.

Giebt man aber mit der Fettnahrung an pankreaslose Hunde zerhacktes Rindspankreas, so kommt die Wirkung des Steapsins auch in der organisch sauren Darmflüssigkeit zur Geltung, und ein Teil der Fette wird gespalten, um in den unteren Partien des Dünndarms doch noch zur Seifenbildung und zur Resorption zu gelangen.

Eine Bindung sämtlicher Fettsäuren an Alkali ist zur Aufsaugung derselben keineswegs erforderlich, denn wie MUNK [5]) gezeigt hat, sind auch frisch abgeschiedene freie Fettsäuren emulgierbar. Bei Gegenwart von nur sehr wenig Natriumkarbonat, welches lange nicht hinreicht, um alle freien Fettsäuren zu binden, werden sie bei Körpertemperatur, wenn auch nicht so momentan, wie die Neutralfette, in eine staubfeine Emulsion übergeführt, welche zur Aufsaugung geeignet ist. Ferner vermögen die Cholate die fein verteilten freien Fettsäuren aufzulösen und so der Resorption zugänglich zu machen.

Ein dominierender Einfluß des Pankreassaftes auf die Reaktion des Dünndarminhaltes und somit auch auf die Fettresorption, wie er offenbar beim Hunde stattfindet, scheint keineswegs bei allen Tieren im gleichen Maße vorhanden zu sein. Daß bei den Herbivoren der lange Dünndarm über einen größeren Vorrat an alkalischem Sekret verfügt, als der Pankreassaft dieser Tiere, liegt sehr nahe.

Hieraus erklären sich vielleicht die Befunde von TEICHMANN [6]), welcher, abweichend von den MINKOWSKI'schen Beobachtungen, neuerdings im Laboratorium von HEIDENHAIN durch mikroskopische Untersuchungen der Dünndarmschleimhaut von Kaninchen feststellen konnte,

1) SCHMIDT-MÜLHEIM, Du Bois' Archiv, 1879, S. 56.

2) J. MUNK, Zur Frage der Fettresorption, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 572.

3) CASH, Ueber den Anteil des Magens und des Pankreas an der Verdauung des Fettes, Du Bois' Archiv, 1880, S. 323.

4) A. EWALD, Klinik der Verdauungskrankheiten, 1890, I, S. 215.

5) J. MUNK, Du Bois' Archiv, 1879, S. 372. Mit 20 ccm einer 0,25-proz. Sodalösung kann man nach MUNK 1—2 g Fettsäuren bei 35—36 ° C in eine milchweiße Emulsion überführen.

6) TEICHMANN, Mikroskopische Beiträge zur Lehre von der Fettresorption, Dissert. Breslau 1891.

daß bei diesen Tieren die Fettresorption nach Unterbindung des D. pancreaticus nicht merklich gestört wird. Ja selbst bei gleichzeitigem Ausschluß der Galle durch eine Ligatur des D. choledochus konnte die Aufsaugung von Fetten in jeder Form, welche mittels einer Schlundsonde in den Magen gebracht wurden, zweifellos beobachtet werden, wenn auch die Resorption unter diesen Umständen stark beinträchtigt war.

Daß übrigens auch beim Menschen ohne Gegenwart von Pankreassaft im Darmkanal die Möglichkeit einer genügenden Fettresorption nicht ausgeschlossen ist, hat FRIEDRICH MÜLLER [1]) mitgetheilt, welcher Gelegenheit hatte, einen Patienten mit einer Pankreasfistel nach dieser Richtung hin zu kontrollieren. Dieser Befund läßt sich mit den gegenteiligen Beobachtungen anderer Autoren [2]) vielleicht durch die Annahme in Einklang bringen, daß in den letzteren Fällen auch die Absonderung des Darmsaftes Not litt, so daß bei der andauernd sauren Reaktion des Darminhaltes keine Fettemulgierung zustande kam. In der That ist mangelhafte Fettresorption bei Ulcerationen im Duodenum ohne Pankreaserkrankung beobachtet worden [3]).

Wir sahen, daß sowohl für die Peptone und Albumosen, als auch für die Zucker Einrichtungen im Organismus bestehen, durch welche verhindert wird, daß größere Mengen dieser Nährstoffe plötzlich in die Säftemasse treten und deren Zusammensetzung alterieren.

Eine entsprechende Schutzvorrichtung wird bei den Fetten vermißt, offenbar deshalb, weil die unlöslichen Fetttröpfchen die Konsistenz der Säftemasse nicht verändern und andererseits auch wegen ihrer Kleinheit zu einer Verstopfung von Kapillaren nicht Veranlassung geben können.

Dagegen wird der Zutritt der Seifen zur Säftemasse, gleich dem der Peptone und Zucker, reguliert. Es geht dies aus den Befunden von MUNK [4]) hervor, welche durch WALTHER Bestätigung erfahren haben.

Bringt man nämlich in den Magen von Tieren fettfreie Seifen, so gelangen dieselben, wie zuerst RADZIEJEWSKI [5]) nachwies, ausgiebig zur Resorption. Ein Teil wird von den Blutkapillaren aufgesaugt und dann wahrscheinlich in der Leber deponirt [6]). Ein anderer Teil aber schlägt, gleich den Fetten, den Weg durch die Chylusbahnen ein. Diese Seifenmengen treten indessen nicht als solche in den Brustgang, sondern werden vorher zu Neutralfetten umgewandelt. Denn der aus einer Brustgangfistel fließende Chylus weist hiernach keine andere Beschaffenheit auf, als nach Fettfütterung, namentlich sind auch die stets im Chylus vorhandenen geringen Seifenmengen nicht vermehrt. Werden anstatt

---

1) F. MÜLLER, Untersuchungen über den Icte[illegible]schr. f. klin. Medizin, Bd. 12, 1887. Vergl. auch SAUTER, Inaug.-[illegible]t., Berlin 1874.

2) ZIEHL, Carcinom des Pankreas und Vorkommen von Fettkrystallen im Stuhlgang, Deutsche mediz. Wochenschr., 1883, S. 538. LE NOBEL, Ein Fall von Fettstuhlgang mit gleichzeitiger Glykosurie, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, 1888, S. 288.

3) Vergl. EWALD, Klinik der Verdauungskrankheiten, 1890, I, S. 181.

4) MUNK, Virchow's Arch., Bd. 80, 1880, S. 17 sowie Du Bois' Arch., 1890, Suppl., S. 116. Vergl. auch VON WALTHER, ebendas., S. 329.

5) RADZIEJEWSKI, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1866, No. 23 und Virchow's Arch., Bd. 56.

6) O. FRANK, Du Bois Archiv, 1892, S. 497.

der Seifen freie Fettsäuren verfüttert, so ändert auch dieses an der Zusammensetzung des Chylus nichts.

Besonders unerklärlich ist bei diesem Vorgange, woher das zur Fettsynthese erforderliche Glycerin genommen wird, wovon bei reichlicher Seifenzufuhr bedeutende Mengen notwendig sind. Man muß geradezu annehmen, daß in dem adenoïden Gewebe der Darmwand oder in den Lymphdrüsen des Mesenteriums aus gewissen Zellbestandteilen Glycerin abgespalten wird.

Daß bei dieser Fettbildung aus Fettsäuren oder Seifen vielleicht auch die Darmepithelien eine gewisse Rolle spielen, scheint aus verschiedenen Beobachtungen hervorzugehen, nach welchen sich bei Einfuhr von Seifen oder freien Fettsäuren in den Darm, allerdings unter gleichzeitiger Zugabe von Glycerin, bald in den Epithelzellen mikrochemisch Fetttropfen nachweisen lassen.

Derartige Befunde sind zuerst von PEREWOZNIKOFF [1]) mitgeteilt worden, welcher an einen nüchternen Hund freie Fettsäuren und Glycerin verfütterte und hierauf aus dem Darmepithel genau dieselben mikroskopischen Bilder erhielt, als wenn er Neutralfette verfüttert hatte.

Diese Wahrnehmung PEREWOZNIKOFF's wurde später durch WILL [2]) und durch A. EWALD [3]) bestätigt, welche fanden, daß selbst von ausgeschnittenen Därmen ein Gemisch von freien Fettsäuren oder von Seifen mit Glycerin aufgesaugt und zu Fett vereinigt wurde.

Es sind durch MUNK [4]) sowie durch F. MÜLLER [5]) auch darüber Untersuchungen angestellt worden, wie sich die Resorptionsverhältnisse derjenigen Fette gestalten, welche nur im gespaltenen Zustande zur Aufsaugung gelangen können, weil sie, infolge ihres über der Körpertemperatur liegenden Schmelzpunktes, im Darm nicht flüssig und daher auch nicht emulgiert werden.

MUNK konnte in dieser Beziehung feststellen, daß Hammeltalg vom Schmelzpunkt 49° von Hunden zu mindestens 90 Proz. ausgenutzt wird, was F. MÜLLER und ferner ARNSCHINK [6]) bestätigten. Doch fanden letztere übereinstimmend, daß aus einem Gemisch von Fetten mit verschiedenen Schmelzpunkten diejenigen von niederem Schmelzpunkt bedeutend leichter und auch vollständiger resorbiert wurden, als die mit hohem Schmelzpunkt.

Dies gilt auch für den Menschen, wie MUNK und ROSENSTEIN [7]) durch

---

1) PEREWOZNIKOFF, Zur Synthese des Fettes, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1876.

2) WILL, Vorläufige Mitteilung über Fettresorption, Pflüger's Archiv, Bd. 20, 1879, S. 255.

3) A. EWALD, Ueber Fettbildung durch die überlebende Darmschleimhaut, Du Bois' Archiv, 1883, Suppl., S. 302.

4) J. MUNK, Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Tierkörper, Virchow's Archiv, Bd. 95, 1884, S. 407.

5) F. MÜLLER, Ueber Fettresorption, Sitzungsber. der Physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg, 1885.

6) ARNSCHINK, Versuche über die Resorption verschiedener Fette aus dem Darmkanal, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 434.

7) J. MUNK u. ROSENSTEIN, Ueber Darmresorption nach Beobachtungen an einer Lymphfistel beim Menschen, Du Bois' Archiv, 1890, S. 376 und 581.

Beobachtungen an einer am Oberschenkel befindlichen Lymphfistel feststellen konnten. Die ausfließende Lymphe gewann in der 2. Stunde nach dem Genuß fetthaltiger Nahrung durch feinen Fettstaub regelmäßig das Aussehen einer gesättigten weißen Milch.

Wurde dagegen bei 53° schmelzender Walrat unter Ausschluß jeder weiteren Fettnahrung verabreicht, so nahm die Lymphe erst in der 5.—6. Verdauungsstunde ein leicht milchiges Aussehen an. Es ergab sich ferner, daß die Lymphe 15 Proz. von der im verabreichten Walrat enthaltenen Palmitinsäure enthielt, aber nicht an Cetylalkohol gebunden, sondern als Triglycerid.

Es war also im Darmkanal eine langsame Spaltung des Walrats eingetreten, worauf nach der Resorption der Palmitinsäure das Glycerid derselben synthetisch entstanden war [1]).

Die resorbierten Fette können, soweit sie nicht als Wärme- oder Kraftquelle bald verbraucht werden, auch direkt als Fettgewebe in den Organen abgelagert werden.

Diese Beweisführung ist keineswegs überflüssig, denn es wäre denkbar, daß die Nahrungsfette in der Säftemasse lediglich dem Zerfall geweiht seien, während das Organfett sich aus anderen Nahrungsstoffen, aus Eiweiß oder Kohlehydraten, umbildet.

Munk [2]) ließ zu diesem Versuch einen Hund so lange hungern, bis er völlig fettfrei geworden war, ein Stadium, welches nach etwa 20 Tagen eintrat und sich durch ein Ansteigen der Stickstoffausfuhr im Harn, infolge des stärkeren Zerfalles von Organeiweiß, sicher zu erkennen gab. Wurden dem Hunde nunmehr reichliche Fette oder auch freie Fettsäuren gereicht, so erfuhr die starke Stickstoffausscheidung sogleich wieder eine bedeutende Einschränkung. Nach einigen Tagen fortgesetzter Fettfütterung fand sich in den Organen des getöteten Tieres reichlich Fett angesetzt, welches nur aus dem Nahrungsfett stammen konnte.

Werden ferner an fettfrei gemachte Hunde pflanzliche Fette, namentlich Rüböl vom Schmelzpunkt 23° verfüttert, welch letzteres den ihm eigentümlichen Glycerinester der Erukasäure enthält, so findet man hierauf die pflanzlichen Fette mit ihrem charakteristischen niederen Schmelzpunkt sowie auch das Triglycerid der Erukasäure in den tierischen Geweben wieder [3]). Unter denselben Umständen gelang es Munk, eine reichliche Ablagerung von Hammeltalg bei hungernden Hunden zu bewirken. Er gewann aus den Geweben der getöteten Tiere durch Auslassen etwa 1 kg Fett, welches erst bei 40° zu schmelzen begann, während der Schmelzpunkt des normalen Hundefettes bei 20° liegt.

---

1) Eine ähnliche Beobachtung machte bereits früher Minkowski, Arch. f. exper. Pathol., Bd. 21, 1886, S. 373.

2) J. Munk, Ueber die Bildung von Fett und Fettsäuren im Tierkörper, Du Bois' Arch., 1883, S. 273 sowie: Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Tierkörper, Virchow's Arch., Bd. 95, 1884, S. 407. Vergl. auch Lebedeff, Ueber Fettansatz im Tierkörper, Mediz. Centralbl., 1882, S. 129 und Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 149.

3) Radziejewski (bei W. Kühne), Virchow's Arch., Bd. 43, S. 286.

Sechster Abschnitt.

Der Bedarf an Nahrung und die Bedeutung der Nährstoffe für den Organismus.

Aus dem Begriff der Nahrungsstoffe ergiebt sich, daß die Wertigkeit derselben in mehrfacher Beziehung differieren kann.

Zunächst bilden die organischen Nahrungsstoffe durch die Möglichkeit ihrer Spaltung und Oxydation in den Geweben Kraftquellen. Sie stehen demnach in einem Gegensatz zu den Mineralsalzen und dem Wasser, welche unverbrennlich sind und keinerlei Spannkraft repräsentieren.

Nach einem anderen Gesichtspunkt lassen sich die Nahrungsstoffe scheiden, je nachdem sie zum Ersatz primärer Zellbestandteile dienen können oder hierzu ungeeignet sind. Nur die primären Zellbestandteile, als Nahrung genossen, können entweder direkt oder, nachdem sie gewisse Umformungen erfahren haben, wieder zu primären Zellbestandteilen werden. Verfüttert man dagegen sekundäre Zellbestandteile, also namentlich Fette, Kohlehydrate oder albuminoïde Stoffe, so bilden diese stets wieder nur sekundäre Zellbestandteile, welche allerdings zum Teil in der Form von Glykogen oder Fett als Reserve-Kraftquellen in den Zellen abgelagert werden können.

Aus diesen Gesichtspunkten ergiebt sich eine Einteilung der Nahrungsstoffe nach ihrer physiologischen Bedeutung:

I. Die echten Eiweißstoffe. Sie sind Kraftquellen, ferner Ersatzmittel sowohl für primäre, als auch für sekundäre Zellbestandteile.

II. Die albuminoïden Stoffe, die Fette und die Kohlehydrate. Sie sind Kraftquellen. Als Ersatzmittel können sie lediglich für sekundäre Zellbestandteile dienen.

III. Die Mineralsalze und das Wasser. Sie sind keine Kraftquellen, dagegen Ersatzmittel für primäre Zellbestandteile.

Die Schicksale der resorbierten Nukleïne und Lecithine sind nicht genügend aufgeklärt, als daß sie mit Sicherheit der 1. oder 2. Gruppe zugeteilt werden könnten, während die Cholestearine wahrscheinlich nur als schwer zersetzbare Endprodukte des Stoffwechsels, nicht als Nährstoffe zu betrachten sind [1]).

1) Vgl. S. 72 und 176.

Die Bedeutung der echten Eiweißstoffe ist nach dem Mitgeteilten eine vor allen anderen Nährstoffen hervorragende, denn auch bei Abwesenheit der übrigen organischen Nährstoffe, vermögen sie, falls nur Wasser und die Mineralsalze nicht fehlen, das Individuum zu erhalten. Andererseits aber werden sie, als alleinige Ersatzmittel der wichtigsten primären Zellbestandteile, unter keinen Umständen in der Nahrung entbehrlich.

Im Organismus pflegt man nach VOIT [1]) zu unterscheiden zwischen dem „Organeiweiß", welches im wesentlichen die lebenden Zellen bildet, und zwischen dem nicht organisierten „cirkulierenden Eiweiß", das in den Säften gelöst ist und zu welchem sich stets die aus dem Darm in die Säfte tretende Eiweißnahrung gesellt.

Durch das fortwährende Absterben der älteren Zellen wird deren Eiweißmaterial disponibel und an den Säftestrom als cirkulierendes Eiweiß abgegeben, während eine entsprechende Menge des letzteren für das Wachsthum der jungen Zellen organisiert wird.

Die Menge des in 24 Stunden abschmelzenden Organeiweißes ist gering. Sie beträgt nach den Bestimmungen von C. VOIT bei einem großen hungernden Hund täglich nicht ganz 1 Proz. des vorhandenen lebenden Zellmaterials [2]). Aus gewissen, noch zu besprechenden Beobachtungen läßt sich indessen schließen, daß unter normalen Ernährungsverhältnissen dieser Uebergang des Organeiweißes in den Säftestrom noch bedeutend geringer ist und wohl kaum die Hälfte des im Hunger umgesetzten Quantums betragen dürfte [3]).

Bei hungernden Männern von normalem Körpergewicht (70—75 k) hat sich aus den meisten Beobachtungen (vergl. S. 290) im fortgeschrittenen Inanitionsstadium eine tägliche Eiweißzersetzung im Mittel von ungefähr 33 g (entsprechend einem Stickstoffverlust von 5,25 g) bestimmen lassen. Nimmt man, wie beim Hunde, so auch hier an, daß diese Umsetzung des Organeiweißes durch den Hungerzustand über das Doppelte gesteigert ist, so würden in der Norm vom Eiweiß der Gewebe des erwachsenen Menschen etwa 16 g täglich gelöst werden, um in die Säfte überzutreten. Das gleiche Quantum muß durch Organisation von cirkulierendem Eiweiß zum Neuaufbau von Zellen täglich angebildet werden.

Man könnte sich vorstellen, daß di· durch den Zerfall der älteren Zellen disponibel werdenden Eiweißstoffe stets für das Wachstum der jungen Zellen verwendet werden und daher eine Zuführung von Eiweißkörpern in der Nahrung dem Organismus überhaupt nicht nötig wäre.

Die Erfahrung hat indessen gelehrt, daß für den Menschen außer den zu Organeiweiß werdenden 16 g sogar noch ein weiteres bedeutendes Quantum an Nahrungseiweiß erforderlich ist, welches niemals zu Organeiweiß wird, sondern gleich den Kohlehydraten und Fetten lediglich als Kraftquelle dient.

---

1) C. VOIT, Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung, in Hermann's Handbuch der Physiologie, Bd. 6, 1881, I, S. 301.

2) C. VOIT, a. a. O. S. 302.

3) Dies folgt aus vergleichenden Stoffwechseluntersuchungen im Hunger und bei einseitiger Ernährung mit Leim. Vergl. C. VOIT, Zeitschrift f. Biologie, N. F. Bd. 7, 1889, S. 284 u. 285.

Es ist sehr bemerkenswert, daß auch dieser, nicht zur Organisation bestimmte Anteil der Eiweißnahrung, nur bis zu einer gewissen Grenze durch die stickstofffreien Nahrungsstoffe ersetzt werden kann, woraus geschlossen werden muß, daß gewisse Funktionen des Organismus nur durch die Spannkräfte zerfallender Eiweißstoffe geleistet werden können.

Der Zerfall des cirkulierenden Säfteeiweißes erfolgt sehr schnell. Wenigstens ist jener Anteil desselben, welcher täglich neu hinzukommt durch die Abschmelzung aus den Organen sowohl, als auch durch die nicht zur Anbildung von Organeiweiß verwendete Eiweißnahrung, schon im Verlaufe von 16 Stunden vollkommen zersetzt [1]). Dies ergiebt sich aus der Thatsache, daß selbst nach der eiweißreichsten Mahlzeit die während der angegebenen Zeit ausgeschiedene Stickstoffmenge dem in der Nahrung aufgenommenen Quantum etwa gleich kommt.

Da die Eiweißstoffe im allgemeinen 16 Proz. Stickstoff enthalten, läßt sich aus dem Stickstoffgehalt des Harns die Größe des Eiweißumsatzes annähernd berechnen, indem man die Menge des gefundenen Harnstickstoffs mit 6,25 multipliziert. Doch ist hierbei zu bemerken, daß nicht der gesamte, sondern nur der bei weitem größte Teil des vom Organismus ausgeschiedenen Stickstoffs im Harn zu finden ist. Außer dem Harn kommt in dieser Beziehung noch der Kot in Frage. Der Verlust auf anderen Wegen ist unter normalen Verhältnissen so gering, daß er vernachlässigt werden kann.

Andere multiplizieren den gefundenen Harnstickstoff mit 6,45, indem sie für die meisten Eiweißstoffe einen Gehalt von 15,5 Proz. Stickstoff annehmen. Diese Methoden der Berechnung des umgesetzten Eiweißes aus dem Stickstoffgehalt des Harns können leider nicht als vollkommene betrachtet werden, weil hierbei auf die stickstoffhaltigen Extraktivstoffe nicht Rücksicht genommen wird, von welchen namentlich beim Genuß gewisser vegetabilischer Nahrungsmittel, in der Form von Amidosäuren, ein ziemlich beträchtlicher Anteil des Harnstickstoffs herstammen kann.

Bei normaler Ernährung eines Individuums wird im allgemeinen ebenso viel Eiweiß im Körper zersetzt, als zur Resorption gelangt. Der Organismus befindet sich im Stickstoffgleichgewicht. Hierbei muß ersichtlich die Menge des im Harn und Kot erscheinenden Stickstoffs dem mit der Nahrung eingeführten Stickstoff gleich sein.

Nach Voit [2]) braucht ein erwachsener Mann von normalem Körpergewicht (70 — 75 k) bei anstrengender (10-stündiger) körperlicher Arbeit täglich im Mittel 118 g Eiweiß zur Erhaltung seines Stickstoffgleichgewichtes, falls er daneben noch 56 g Fett und 500 g Kohlehydrate aufnimmt. In einem solchen Kostmaß sind etwa 18,3 g Stickstoff (118 : 6,45) und mindestens 328 g Kohlenstoff enthalten.

Das Stickstoffgleichgewicht braucht keineswegs mit Kohlenstoffgleichgewicht verbunden zu sein, wie sich aus der folgenden Tabelle, welche die Bilanz der täglichen Einnahmen und Ausgaben eines Menschen bei reichlicher gemischter Kost darstellt, ersehen läßt [3]).

---

1) L. Feder, Der zeitliche Ablauf der Zersetzung im Tierkörper, Zeitschr. f. Biol., Bd. 17, 1882, S. 531.

2) C. Voit, Handbuch, S. 518 u. 497. Vergl. auch C. Bowie, Zeitschrift f. Biol., Bd. 15, 1879, S. 459.

3) Voit, Handbuch, S. 513.

Einnahme				Ausgabe		
Nahrungsstoffe		Stickstoff	Kohlenstoff	Exkrete	Stickstoff	Kohlenstoff
Eiweiß	137 g	19,5 g	315,5 g	Harn	17,4 g	12,6
Fett	117 „	—		Faeces	2,1 „	14,5
Kohlehydrate	352 „	—		Respiration	—	248,6
					19,5 g	275,7

Es sind demnach (315,5 — 275,7) 39,8 g Kohlenstoff im Körper zurückgehalten worden, während Stickstoffgleichgewicht bestand.

Dagegen ergiebt die Bilanz eines anderen Stoffwechselversuches von Ranke, an sich selbst, Stickstoff- und zugleich Kohlenstoffgleichgewicht [1]).

Einnahme				Ausgabe		
Nahrungsstoffe		Stickstoff	Kohlenstoff	Exkrete	Stickstoff	Kohlenstoff
Eiweiß	100 g	15,5 g	53 g	Harn	14,4 g	6,16 g
Fett	100 „	—	79 „	Faeces	1,1 „	10,84 „
Kohlehydrate	250 „	—	93 „	Respiration	—	208,00 „
			225,0 g		15,5 g	225,0 g

Von den 118 g Eiweiß der Voit'schen Tagesration kommen nach den Untersuchungen von Pettenkofer und Voit im Mittel nur etwa 103—105 g zur Resorption, während der Rest, also 12,7 — 11 Proz., unbenutzt im Kot zur Ausscheidung gelangt.

Im Voit'schen Kostmaß ist angenommen, daß die Nahrungsstoffe in der Form von fettem Fleisch, unter Zusatz von Kartoffeln und Brot zur Aufnahme gelangen. Erfolgt dagegen die Ernährung in anderer Weise, so wechseln damit auch die Mengen der nicht zur Resorption gelangenden Eiweißstoffe, je nachdem sie in den Nahrungsmitteln den Verdauungssäften leichter oder schwerer zugänglich sind. Die Ausnutzung der Nahrungsmittel ist demnach keine gleichmäßige.

Am vollkommensten wird das Eiweiß des Fleisches resorbiert (Rückstand 2 — 3 Proz.) [2]), weniger vollständig die Eiweißstoffe der Milch (Rückstand 6—12 Proz) [3]), während die Eiweißkörper der Vegetabilien

---

1) v. Ranke, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1862, S. 311.

2) Rubner, Zeitschr. f. Biol., Bd. 15, 1879, S. 115.

3) Rubner und Gerber, a. a. O. Camerer, Zeitschr. f. Biol., Bd. 16, 1880, S. 491. Uffelmann, Pflüger's Arch., Bd. 29, 1882, S. 354. Prausnitz, Ueber die Ausnutzung der Milch im menschlichen Darmkanal, Zeitschrift f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 533. Hier findet sich auf S. 539 eine Tabelle, welche in Prozenten diejenigen Mengen von Trockensubstanz, organischer Substanz, Stickstoff und Asche angiebt, welche beim Genuß der verbreitetsten Nahrungsmittel vom Körper unverwertet durch den Kot ausgeschieden werden.

wenigstens beim Menschen mehr oder weniger unvollkommen zur Aufsaugung gelangen. Zwar bleiben vom Proteïn des Mehles aus Cerealien und Leguminosen nur etwa 10 Proz. im Darm zurück [1]), dagegen ist dies bei dem Eiweiß der Kartoffeln [2]) bis zu 32, bei denen der nicht gemahlenen Linsenkörner [3]) und des Kleienbrotes [4]) bis zu 42 Proz. der Fall.

Bei sorgfältigen Stoffwechselbestimmungen muß demnach, behufs Feststellung des Stickstoffgleichgewichtes, von der Menge der aufgenommenen Eiweißstoffe die Menge der nicht resorbierten Eiweißnahrung abgezogen werden, welche sich aus dem Stickstoffgehalt des Kotes berechnen läßt. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß in den Faeces, neben den der Resorption entgangenen Eiweißstoffen, sich auch andere stickstoffhaltige Materialien befinden, welche zu den Ausgaben des Organismus gezählt werden müssen. Es sind dies namentlich die Residuen der eiweiß- und schleimhaltigen Verdauungssäfte.

Rieder [5]) hat in vergleichenden Versuchsreihen mit stickstofffreier und gemischter Nahrung für den Menschen festgestellt, daß etwa 71 Proz. des Kotstickstoffs der nicht resorbierten Nahrung entstammen, während 29 Proz. von den Exkreten des Darmkanals herrühren.

Wären demnach bei gemischter Kost unter täglicher Zuführung von 118 g Eiweiß im 24-stündigen Kot 3,24 g Stickstoff gefunden worden, so würden davon nur 2,30 g (= 14,8 g Eiweiß) aus der nicht resorbierten Eiweißnahrung und 0,94 g (= 5,8 g Eiweiß) aus den Darmsekreten stammen. Die Menge des resorbierten Eiweißes ergiebt sich nunmehr aus der Differenz zwischen 118 und 14,8 = 103,2.

Sind andererseits in 24 Stunden 15,6 g Harnstickstoff gefunden, so wären hierzu noch 0,94 g Kotstickstoff zu addieren, um die Gesamtstickstoffausgabe von 16,5 = 103,2 g Eiweiß zu erhalten.

Fast zu demselben Kostmaß wie Voit gelangten bei ihren Stoffwechselbestimmungen (im Laboratorium von Pflüger) Bleibtreu und Bohland [6]). Sie fanden in 25 Untersuchungen bei einer Anzahl männlicher Individuen von normalem Körpergewicht, die sich angestrengt körperlich beschäftigten, täglich im Mittel 16,92 g Harnstickstoff, woraus sich durch Multiplikation mit 6,25 die Menge des resorbierten und zersetzten Eiweißes auf 105,75 g berechnet. Da bei diesen Untersuchungen den betreffenden Individuen eine willkürliche Auswahl der Nahrung sowie deren Quantität überlassen war, so erfahren die von Voit aufgestellten Ernährungsgrundsätze auch hierdurch volle Bestätigung.

Die Gewichtsmengen der verschiedenen stickstofffreien Nährstoffe können indessen bei einem gleichblei-

1) Strümpell, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, 1876, S. 108 und Centralblatt f. d. mediz. Wissensch., 1876, S. 47. Woroschiloff, Berliner klin. Wochenschrift, 1873, S. 90 (Ref.) Malfatti, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 110, 1884.

2) Rubner, Zeitschr. f. Biol., Bd. 16, 1880, S. 119.

3) Strümpell, a. a. O.

4) G. Meyer, Zeitschr. f. Biol., Bd. 7, 1871, S. 23. Rubner, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 1, 1883, S. 71.

5) Rieder, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 378.

6) Bleibtreu und Bohland, Ueber die Größe des Eiweißumsatzes bei dem Menschen, Pflüger's Arch., Bd. 38, 1886, S. 1.

benden Quantum an Eiweißnahrung relativ wechseln und sich gegen einander vertreten. Das von VOIT angenommene Verhältnis der Kohlehydrate zu den Fetten rechnet mit der Thatsache, daß die Kohlehydratnahrung bedeutend billiger ist, als die Fettnahrung, und daß ferner 500 g Kohlehydrate, selbst in der verhältnismäßig ungünstigen Form von Kartoffeln, gerade noch vom menschlichen Darmkanal gut vertragen werden. Zur Aufnahme dieser 500 g Kohlehydrate müßten allerdings 2½ Kilo Kartoffeln genossen werden, da letztere nur 20 Proz. Stärke enthalten.

In den Kostsätzen der Wohlhabenden wird sich im allgemeinen die relative Menge der Fette gegenüber den Kohlehydraten vermehrt finden, so daß erstere gegenüber den Kohlehydraten nicht, wie beim Arbeiter, im Verhältnis von 1 : 10, sondern in dem von 1 : 3—4 vorhanden sind. Auch lediglich mit Fett oder andererseits mit Kohlehydraten allein kann der Organismus neben gehöriger Eiweißnahrung gut bestehen, wenn man erstere Stoffe nach ihren Wärmewerten sich vertreten läßt. Daß endlich bei einseitiger Zuführung von Eiweißnahrung in entsprechend gesteigerter Menge die stickstofffreien Nährstoffe, wenigstens eine Zeit lang, gänzlich entbehrt werden können, wurde bereits angedeutet.

Durch kalorimetrische Bestimmungen[1]) ist festgestellt, daß 100 g Fett bei ihrer Verbrennung die gleichen Wärmemengen liefern, wie 221 g Stärkemehl oder wie 201 g (peptonisiertes) Eiweiß. Bei der Aufstellung der letzteren Zahl ist schon berücksichtigt, daß die Eiweißstoffe nur unvollständig zur Verbrennung gelangen und die Reste derselben in der Form der stickstoffhaltigen Harnbestandteile noch eine gewisse Summe von Spannkraft repräsentieren. Um den wahren Wärmewert der Eiweißstoffe für den Organismus zu bestimmen, mußte man also vom Wärmewert derselben die Verbrennungswärme der entsprechenden Harnmenge, sowie die zur Lösung des Harnstoffs erforderliche Wärme abziehen[2]).

Bei diesem Vergleich der verschiedenen Nährstoffe in Bezug auf ihren Wärmewert ist das Eiweiß im peptonisierten Zustande in Rechnung gezogen worden. Die Verbrennungswärmen der nativen Eiweißstoffe sind etwas höher, als die des Peptons. Und zwar hat man als Wärmewert für die animalischen Eiweißstoffe im Mittel 4,233 (große) Kalorien gefunden, für die vegetabilischen dagegen nur 3,960 Kalorien[3]).

Soll jedoch eine für das native Nahrungseiweiß allgemein giltige

---

1) Die ersten Bestimmungen der Verbrennungswärmen von Nährstoffen und Nahrungsmitteln sind von FRANKLAND mit einem von LEWIS THOMPSON angegebenen Kalorimeter ausgeführt worden (FRANKLAND, Phil. Mag., Bd. 32, 1866, S. 182). Später wurde die Methode wesentlich verbessert durch STOHMANN (Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 19, 1879, S. 142). Neuere Untersuchungen nach dieser Richtung stammen von VON RECHENBERG (ebendas., Bd. 22, 1880, S. 1 u. 244), DANILEWSKY (Pflüger's Arch., Bd. 36, 1885, S. 230) sowie von RUBNER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 250 u. 337.

2) Vergl. hierüber namentlich die citierten Abhandlungen von RUBNER.

3) Eine große Kalorie ist diejenige Wärmemenge, welche notwendig ist, um 1 Kilogramm Wasser von 0° C auf 1° C zu erwärmen. Eine große Kalorie ist gleich 1000 kleinen Kalorien.

Zahl aufgestellt werden, so empfiehlt es sich nach Rubner[1]), als Verbrennungswert für 1 g Eiweiß 4,124 Kalorien zu berechnen, in der begründeten Annahme, daß in der normalen Eiweißnahrung des Menschen 60 Proz. animalische und 40 Proz. vegetabilische Eiweißstoffe beteiligt sind.

Der Verbrennungswert von 1 g Fett beträgt im Mittel 9,312 Kalorien, während für 1 g Kohlehydrat der Wärmewert der Stärke, als des verbreitetsten Nährstoffes dieser Gruppe, mit 4,116 Kalorien anzunehmen ist.

Es war wohl denkbar, daß diese kalorimetrisch gefundenen Werte der stickstofffreien Nährstoffe sich bei ihrer gegenseitigen Vertretung im Tierkörper doch anders gestalten könnten. Rubner hat deshalb auch die Vertretungswerte der verschiedenen Nährstoffe durch Tierversuche bestimmt. Es ergab sich indessen, daß die hierdurch ermittelten sogenannten „isodynamen" Werte der Nährstoffe „nur höchst unbedeutend von den nach direkten kalorimetrischen Bestimmungen berechneten abweichen" [2]), so dass man wohl auch letztere Werte direkt bei der Berechnung der Kostmaße verwenden kann.

Demnach müßte man nach Voit[3]) bei Verwendung von Fett ohne Beigabe von Kohlehydraten zur Erhaltung des Stickstoffgleichgewichtes 118 g Eiweiß und 282 g Fett reichen, während bei Verwendung von Kohlehydrat allein 118 g Eiweiß und 624 g Stärkemehl erforderlich sein würden.

Wie auch das Voit'sche Kostmaß des Arbeiters modifiziert wird, in jedem Fall muß in demselben die Nahrung einen Wärmewert von etwa 2843 (großen) Kalorien repräsentieren[4]).

Zu dieser Zahl gelangt man nach Rubner durch folgende Berechnung. Es liefern:

118 g	Eiweiß	(× 4,1)	484 Kalorien
56 „	Fett	(× 9,3)	521 „
500 „	Kohlehydrate	(× 4,1)	2050 „
			3055 Kalorien.

Rubner hat indessen auch die von anderen Autoren[5]) gefundenen und nur wenig von den Voit'schen Zahlen abweichenden Werte berücksichtigt.

Nach Playfair beträgt die Zahl der in der Nahrung eines Mannes aufzunehmenden Kalorien: 3133
nach Moleschott: 3159
nach E. Wolff: 3031, aus welchen Angaben sich mit der
Zahl von Voit 3055
im Mittel 3094 Kalorien berechnen.

1) Vergl. Rubner, Kalorimetrische Untersuchungen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 374.

2) Rubner, Die Vertretungswerte der hauptsächlichsten organischen Nahrungsstoffe im Tierkörper, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 1, 1883, S. 384.

3) C. Voit, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1884, S. 243.

4) Rubner, Kalorimetrische Untersuchungen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 379.

5) Die Litteraturangaben finden sich bei Voit, Handbuch, S. 519 und folg.

Dieser so erhaltene Wert ist aber nur die Bruttowärme. Es ist dabei nicht berücksichtigt, daß ein Teil der Nahrungsstoffe unresorbiert den Körper verläßt. RUBNER hat diesen Verlust bei gemischter Kost zu 8,11 Proz. der Bruttowärme bestimmt. Man hat demnach noch 251 Kalorien abzuziehen, so daß verbleiben

$$\begin{array}{r} 3094 \\ -\ 251 \\ \hline 2843 \end{array}$$

2843 Kalorien, als Kraftverbrauch eines arbeitenden Mannes in 24 Stunden.

Wollte sich daher ein Arbeiter lediglich mit Eiweiß ernähren, so müßte er nach der Berechnung von RUBNER $\frac{2843}{4{,}124} = 687$ g davon genießen, um darin 2843 Kalorien aufzunehmen. Aber selbst wenn der arbeitende Mann bedeutend weniger reines Eiweiß verzehrte, würde man nicht sogleich eine Störung des Stickstoffgleichgewichts bemerken, falls es sich um einen sehr fettreichen Organismus handelt. Denn in diesem Falle kann das Körperfett, solange noch ein Ueberschuß davon vorhanden ist, durch seinen Zerfall und seine Oxydation die zur Erhaltung des Organismus fehlenden Kalorien liefern.

Auf dieser Theorie beruhen im wesentlichen die sogenannten Entfettungskuren, namentlich von BANTING und OERTEL, welche demnach, trotz der Zufuhr bedeutender Eiweißquantitäten, eigentlich Hungerkuren sind, da ihre Kostmaße im höchsten Falle nur etwa 1500 Kalorien repräsentieren, meist jedoch noch einen bedeutend geringeren Wärmewert darstellen.

Abweichend vom VOIT'schen Kostmaß darf indessen, ohne Störung des Stickstoffgleichgewichts, die Menge des Nahrungseiweißes, auch bei arbeitenden Männern, bedeutend unter 118 g sinken, wenn man die angegebenen Mengen der stickstofffreien Nahrungsstoffe entsprechend steigert, vorausgesetzt, daß diese Stoffe in einer Form gegeben werden, welche, wie z. B. Weißbrot oder Reis, der Darm gut verträgt und die dabei ausgiebig zur Resorption gelangen [1]). Demnach können die stickstofffreien Nährstoffe mit Recht als „Sparmittel" für die Eiweißnahrung gelten. Nach VOIT kann bei sehr reichlicher Zuführung von Kohlehydraten, aber auch von Fetten, die zur Erhaltung des Körpers notwendige Eiweißmenge bis auf 65, ja bis auf 50 g herabsinken, ohne daß hierdurch eine Störung des Stickstoffgleichgewichts zu befürchten ist. F. HIRSCHFELD [2]) giebt sogar an, daß es ihm gelungen sei, sich bei einem Körpergewicht von ca. 70 kg während 15 Tagen mit einer Ernährung von ca. 40 g Eiweiß, 360—400 g Kohlehydraten und 170 g Fett im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten. Doch scheint nach VOIT [3]) dieser Versuch nicht mit allen Kautelen durchgeführt zu sein.

---

1) Der Einfluß der Kohlehydrate auf die Größe des Eiweißzerfalls ist in neuerer Zeit besonders von LUSK untersucht worden. Vergl. LUSK, Ueber den Einfluß der Kohlehydrate auf den Eiweißzerfall, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 459.

2) F. HIRSCHFELD, Untersuchungen über den Eiweißbedarf des Menschen, Pflüger's Arch., Bd. 41, 1887, S. 564.

3) C. VOIT, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 271.

Ferner erfordert die Wahrung des Stickstoffgleichgewichtes eine bedeutend geringere Menge an Nahrungseiweiß als 118 g, wie an Nährstoffen überhaupt, falls das Individuum nur geringe körperliche Arbeit leistet oder ein geringeres Körpergewicht besitzt [1]). Pflüger und Bohland [2]) fanden in 32 Versuchen bei einer Reihe von männlichen Personen, welche sich in der Ruhe befanden und meist ein normales Körpergewicht besaßen, täglich im Mittel 12,672 g Harnstickstoff, woraus sich unter Vernachlässigung des Kotstickstoffs ein täglicher Eiweißumsatz von 79,2 g berechnet.

Es sind seit den grundlegenden Untersuchungen von Voit eine große Reihe von Stoffwechselbestimmungen ausgeführt worden, bei denen es gelang, mit bedeutend weniger Eiweiß das Stickstoffgleichgewicht zu bewahren, als den von Voit aufgestellten Zahlen entspricht [3]). Diese Thatsachen finden indessen eine völlig genügende Erklärung aus dem einen oder dem anderen der oben angeführten Verhältnisse [4]).

Das Stickstoffgleichgewicht bleibt im allgemeinen auch erhalten, wenn bedeutend mehr Eiweiß eingeführt wird, als erforderlich ist zum Neuaufbau von Zellen sowie zur Bestreitung ihrer Funktionen.

Denn in diesem Falle wird der Ueberschuß an cirkulierendem Eiweiß nicht etwa im Organismus aufgespeichert, sondern es tritt ein der vermehrten Zufuhr entsprechend gesteigerter Zerfall des cirkulierenden Eiweißes ein. Der gesamte Stickstoff der gesteigerten Eiweißnahrung gelangt fast ebenso schnell im Harn zur Ausscheidung, als bei normaler Ernährung. Die Eiweißzersetzung kann unter diesen Umständen, wenigstens beim Hunde, 15 mal so groß werden, als im Hungerzustande [5]). Ein besonders gesteigerter Eiweißumsatz läßt sich auch

1) Stoffwechseluntersuchungen an Kindern von 2—11 Jahren liegen vor von W. Camerer, Zeitschr. f. Biolog., Bd. 18, 1882, S. 488 sowie von Sophie Hasse, ebendas., S. 553. Aus diesen Untersuchungen scheint hervorzugehen, daß mit steigendem Alter der Kinder die für 1 Kilo Körper notwendige Menge von Nahrungseiweiß stetig abnimmt. Die jüngsten Kinder haben demnach den regsten Stoffwechsel.

2) Pflüger und Bohland, Pflüger's Archiv, Bd. 36, 1885, S. 166. Daß diese Personen keine Arbeit leisteten, ergiebt sich aus der Abhandlung von Bleibtreu und Bohland, ebendas., Bd. 38, 1886, S. 26 u. 27.

3) Beneke, Schriften der Ges. zur Beförder. der ges. Naturwissensch. zu Marburg, Bd. 11, 1878, S. 277. Flügge, Beiträge zur Hygiene, Leipzig 1879, S. 93. Cramer, Die Ernährungsweise der sog. Vegetarier, vom physiologischen Standpunkt aus betrachtet, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 6, 1882, S. 357. B. Scheube, Arch f. Hygiene, Bd. 1, 1883, S. 352. Nakahama, Arch. f. Hygiene, Bd. 8, 1888, S. 78. Kellner und Mori, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 102. Kumaruga, Virchow's Arch., Bd. 116, 1889, S, 370.

4) Vergl. C. Voit, a. a. O. S. 243 u. f.

5) C. Voit, Handbuch, S. 105 u. 302. Der Mensch leistet in dieser Beziehung allerdings wesentlich weniger. (Vergl. Rubner, Zeitschr. f. Biol., Bd. 15, 1879, S. 122.) Bleibtreu beobachtete bei abnorm gesteigerter Eiweißzufuhr während der sogen. Weir-Mitchell'schen Kur als Maximum einen täglichen Eiweißumsatz von 182 g. Pflüger's Arch., Bd. 41, 1887, S. 407.

konstatieren, wenn man assimilierbare Eiweißstoffe in großen Mengen direkt in eine Vene strömen läßt [1]). Es werden offenbar die eiweißzersetzenden Kräfte durch eine größere Eiweißzufuhr zu erhöhter Thätigkeit angeregt.

Voit [2]) vergleicht diese auffallende Vermehrung der Eiweißzersetzung durch die Gewebszellen mit der gesteigerten Alkohol- und Kohlensäurebildung durch die Hefezellen bei einem vermehrten Zufluß von Zuckerlösung. Dieser Vergleich scheint namentlich auch dadurch begründet, daß keineswegs allein eine vermehrte Eiweißzufuhr, sondern ganz allgemein alle Verhältnisse die Eiweißzersetzung steigern, durch welche der intermediäre Saftstrom eine Vermehrung erfährt. So erklärt sich nach Voit der vermehrte Eiweißzerfall nach reichlichem Wassertrinken sowie die Beobachtung, daß kleinere Warmblüter, bei denen eine verhältnismäßig raschere Cirkulation besteht [3]) und bei welchen demnach durch gleiche Gewichtsteile der Organe in gleicher Zeit mehr Blut strömt, auch einen relativ gesteigerten Eiweißumsatz zeigen, als größere Tiere. Während also ein Hund von 3 kg Gewicht etwa 3 g Harnstoff täglich ausscheidet, erscheinen bei einem Hund von 33 kg nicht etwa 33 g Harnstoff, sondern nur 13 g.

Diese Thatsache geht namentlich sehr deutlich aus einer von Voit [4]) aufgestellten Tabelle hervor, in welcher das Gewicht der Muskulatur als Maßstab für die Organmasse und für den Eiweißreichtum eines Körpers benutzt wird. Voit hat für hungernde Säugetiere folgende mittleren Werte gefunden:

	Körpergewicht in Kilo	Muskelmasse am Körper in Kilo	Täglicher Harnstoff auf ein Kilo Muskel	Dauer eines ganzen Kreislaufs (entsprechend 26—28 Herzschlägen) in Sekunden nach Vierordt
Pferd				31,5
Mensch	70,00	29,40	0,65	
Hund	10,12	4,53	1,63	16,7 (Körpgw.: 9,1 kg)
Katze	2,50	1,13	3,37	
Kaninchen	1,00	0,51	3,53	7,8 (Körpgw.: 1,9 kg)
Eichhörnchen				4,4

Wegen der raschen Zerstörung des genossenen Eiweißes ist es also nicht möglich, durch beliebig gesteigerte Gaben von fettarmem Fleisch den Körper wesentlich eiweißreicher zu machen. Allerdings beobachtet man bei überreicher reiner Fleischnahrung anfangs eine geringe Störung des Stickstoffgleichgewichts zu Gunsten des Organismus, indem etwas Eiweiß zum Ansatz gelangt. Aber selbst bei der größten Menge einer solchen Nahrung währt dieser Zustand nur 4—5 Tage, dann setzt sich der Organismus wieder dauernd ins Stickstoffgleichgewicht.

---

1) Forster, Zeitschr. f. Biol., Bd. 2, 1875, S. 531.

2) Handbuch, S. 294, 295 u. 302.

3) Vierordt, Die Erscheinungen und Gesetze der Stromgeschwindigkeiten des Blutes, 1858, S. 142.

4) Voit, Handbuch, S. 87. Vergl. auch Rubner, Ueber den Einfluß der Körpergröße auf Stoff- und Kraftwechsel, Zeitschr. f. Biolog., N. F. Bd. 1, 1883, S. 536.

Dagegen haben Fütterungsversuche gelehrt, daß ein Ansatz von Organeiweiß bewirkt wird durch gesteigerte Beigaben von stickstofffreien Nährstoffen zu einer überreichlichen Eiweißkost. Unter diesen Umständen beobachtet man bei vielen Individuen eine allmählich ererfolgende Zunahme des Körpergewichts, welche allerdings nicht lediglich durch Eiweißansatz, sondern zugleich auch durch eine reichlichere Fettablagerung bedingt ist.

Die stickstofffreien Nährstoffe sind demnach nicht nur Sparmittel in dem Sinne, daß sie geeignet sind, die Menge der notwendigen Eiweißnahrung einzuschränken, sondern sie vermögen auch den normalen Zerfall des Organismus stetig ein wenig herabzusetzen, wenn sie in überreichlichen Mengen genossen werden, wiewohl sich dies im täglichen Eiweißumsatz kaum bemerkbar macht.

Die Steigerung des Körpergewichtes durch Ablagerung von Eiweiß und Fett wird in der landwirtschaftlichen Fütterungslehre als „Mästung“ bezeichnet. Auch beim Menschen ist zu therapeutischen Zwecken eine derartige Ernährungsweise in Gebrauch, welche als Weir-Mitchell'sche Mast- und Kräftigungskur bekannt ist [1]).

Es ist bemerkenswert, daß für den Eiweißansatz im Organismus von den stickstofffreien Nährstoffen die Kohlehydrate von größerer Wirkung sind, als die Fette [2]). Als Mastfutter eignet sich demnach eine Zusammenstellung von Nahrungsmitteln, welche reich ist an Eiweiß und Kohlehydraten. Fettes Fleisch ist hiergegen von geringer Wirkung. Dies ist um so auffallender, als zur Erhaltung des Stickstoffgleichgewichts die Verhältnisse gerade umgekehrt liegen, denn wir sahen, daß in dieser Beziehung erst 249 g Kohlehydrate 100 g Fett isodynam sind.

Sinkt die Menge der genossenen Eiweißstoffe unter eine gewisse Grenze, welche Voit, wie angegeben wurde, für den erwachsenen arbeitenden Mann auf 50 g berechnet hat, so ist trotz reichlicher Ernährung mit Fetten oder Kohlehydraten die Menge der im Organismns zerfallenden Eiweißstoffe bedeutender, als die Menge des resorbierten Nahrungseiweißes, wodurch somit eine Störung des Stickstoffgleichgewichts bedingt wird.

Zwar kann zunächst noch der Bedarf an Eiweiß, welches für das stetig abschmelzende Organeiweiß neu in die Zellen eintreten muß, gedeckt werden. Aber für jene nur durch die Spannkräfte zerfallender Eiweißstoffe zu leistenden Funktionen fehlt das normale Material, welches nunmehr notdürftig aus einer vermehrten Einschmelzung des Körpereiweißes geliefert wird. Dieser tägliche Verlust der Organe an Eiweiß ist allerdings ein beschränkter, da das lebende Eiweiß den zersetzenden Kräften einen bedeutenden Widerstand entgegensetzt. Trotzdem muß ersichtlich bei einer derartigen ungenügenden Eiweißzufuhr der Organismus allmählich zu Grunde gehen und zwar um so früher, je mehr gleichzeitig auch die Aufnahme der stickstofffreien Nährstoffe beschränkt ist, wodurch die Einschmelzung von Organeiweiß offenbar befördert wird.

---

1) Vergl. hierüber: Kühner, Kranken-Diätetik für praktische Aerzte, 1892, S. 79.

2) Voit, Handbuch, S. 143.

Läßt man ein Thier hungern, so ist am ersten Tage gegen vorher die Stickstoffausscheidung nicht wesentlich vermindert, dann aber fällt sie bis etwa zum vierten oder fünften Hungertage in einer steilen Kurve ab. Von diesem Zeitpunkt an ist die Menge des Harnstickstoffs sehr gering und bleibt lange Zeit konstant, wenn man von einer sehr allmählich auftretenden stetigen Verminderung, welche dem sinkenden Körpergewicht entspricht, absieht. Erst kurz vor dem Tode tritt oft wieder, aber nicht regelmäßig, eine deutliche Steigerung der Eiweißzerzetzung ein. Dieses „prämortale" Ansteigen der Stickstoffausscheidung bezeichnet die Zeit, wo alles Fett im Organismus verbraucht ist und nunmehr die vitalen Funktionen lediglich aus zerfallendem Organeiweiß hervorgehen müssen.

Die ersten Tage der Hungerzeit, bis zum Eintritt des annähernd konstanten Minimums der Stickstoffausscheidung, können nicht zur eigentlichen Hungerperiode gerechnet werden, denn während dieser Zeit gelangt der Ueberschuß des noch vorhandenen cirkulierenden Eiweißes zum Verbrauch. Die vor dem 5. Hungertage umgesetzten Eiweißmengen sind in vielen Fällen wesentlich abhängig von dem größeren oder geringeren Eiweißgehalt des Organismus, was demnach besonders bei gemästeten Individuen, gegenüber solchen bei magerer Kost gehaltenen, hervortreten wird.

Um diese verschiedene Gestaltung des Eiweißzerfalls an den ersten Hungertagen zu demonstrieren, hat Voit eine größere Anzahl von Versuchen an ein und demselben Hunde angestellt und, je nach der Ernährungsweise des Tieres vor der Hungerperiode mit einer überreichlichen, mittleren oder spärlichen Fleischkost, für die tägliche Harnstoffausscheidung in Gramm erhalten:

Hungertag	Reihe 1	Reihe 2	Reihe 3
1.	60,1	26,5	13,8
2.	24,9	18,6	11,5
3.	19,1	15,7	10,2
4.	17,3	14,9	12,2
5.	12,3	14,8	12,1
6.	13,3	12,8	12,6
7.	12,5	12,9	11,3
8.	10,1	12,1	10,7
9.		11,9	10,6
10.		11,4	

Erst vom 5. Hungertage an ist mit Sicherheit alles zum Zerfall gelangende Eiweiß abgeschmolzenes Organeiweiß, welches allmählich im gelösten Zustande als cirkulierendes Eiweiß in den Säftestrom tritt. Die Menge des letzteren beträgt im Hungerzustande, wie schon angeführt wurde, nach den Bestimmungen von Voit täglich etwa 1 % des noch vorhandenen Organeiweißes.

Nach Voit wird demnach das Organeiweiß nicht als solches an Ort und Stelle in den Organen zerstört, sondern es geht vorher erst in cirkulierendes Eiweiß über[1]). Für diese Ausdehnung läßt sich na-

---

1) Diese Ueberführung des organisierten in cirkulierendes Eiweiß, und somit der Eiweißzerfall überhaupt, findet sich unter pathologischen

mentlich anführen, daß die Organe hungernder Tiere keineswegs gleichmäßig an Masse abnehmen[1]). So konnte man am Gehirn und Rückenmark, aber auch am Herzen verhungerter Tauben, Katzen oder Kaninchen kaum eine Gewichtsabnahme konstatieren, wenn die betreffenden Organe von gleich schweren, aber normal ernährten Tieren, damit verglichen wurden. Bei dem regen Stoffwechsel gerade im Nervensystem und im Herzen ist für diese Thatsache kaum eine andere Erklärung zu finden, als dass während des Hungerns diese Organe auf Kosten der übrigen, namentlich der stark verminderten Milz und Leber ernährt worden sind, indem zwar in allen Geweben des Organismus täglich ein bestimmter Bruchteil des Organeiweißes verflüssigt wird, aber in jenen Organen, welche am meisten thätig sind, zum Teil wieder zur Ablagerung gelangt.

Diesen Befunden bei verhungerten Tieren schließt sich eine andere sehr ähnliche Beobachtung an[2]). Es ist bekannt, daß die Lachse bei ihren Wanderungen stromaufwärts niemals Nahrung aufnehmen. Dennoch wachsen während dieser Zeit, welche 6 bis $9^1/_2$ Monate dauert, die Eierstöcke der weiblichen Tiere ganz erstaunlich, während die Muskulatur sichtlich schwindet. Es scheint zweifellos, daß bei diesen Fischen während der Hungerzeit die Eiweißstoffe der Muskeln auf dem Wege der Saftbahnen allmählich in .die Ovarien übergeführt und dort abgelagert werden.

Die Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Individuen gegen die Nahrungsentziehung oder Inanition wird durch verschiedene Faktoren beeinflußt.

Aus ihrem relativ intensiveren Eiweißumsatz erklärt sich die Thatsache, daß kleinere Tiere den Hunger weniger lange ertragen, als größere. Hiervon sind jedoch die jugendlichen Individuen ausgenommen, welche unter allen Umständen im Hungerzustande bald zu Grunde gehen, was wohl aus dem verhältnismäßig großen Eiweißbedarf der wachsenden Organe zu erklären ist. Kinder sterben bereits nach 3—5

Verhältnissen bisweilen enorm gesteigert. Dies ist namentlich der Fall bei der Phosphorvergiftung, beim Diabetes, im Fieber, und bei tiefen Respirationsstörungen (Vergiftung mit Kohlenoxyd)[1]). Eine weniger bedeutende Steigerung wird wahrgenommen nach Zuführung von Natriumkarbonat, Kochsalz oder Salmiak[2]), Benzoësäure oder Salicylsäure[3]), Chloroform[4]) und Chloralhydrat[5]).

Dagegen vermag das Chinin den Eiweißumsatz erheblich einzuschränken[6]).

1) Voit, Handbuch, S. 97 u. 98, wo sich die ältere Litteratur findet. Vergl. auch Lukjanow, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 339.

2) Vergl. F. Miescher, Arch. f. Anat. u. Physiolog., 1881, Anat. Abt., S. 193.

---

1) Vergl. S. 88.

2) Jac. Mayer, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 3, 1881, S. 82, und Voit, Handbuch. S. 157—165.

3) Carl Virchow, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1881, S. 78 sowie Kumagawa, Virchow's Arch., Bd. 113, 1888, S. 134.

4) E. Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 115, 1889, S. 339.

5) Taniguti, Virchow's Arch., Bd. 120, 1890, S. 121.

6) Prior, Pflüger's Arch., Bd. 34, 1884, S. 237 und Kumagawa, a. a. O Vergl. auch Voit, Handbuch. S. 178 u. 310.

Tagen den Hungertod, nachdem sie etwa 1/4 ihres Körpergewichtes eingebüßt haben.

Weiter halten fette Tiere die Entziehung der Nahrung ungleich länger aus, als fettarme, wenn auch fleischreichere Organismen. Denn bei letzteren wird von Anfang an mehr Eiweiß zersetzt, und ferner reichen sie nicht lange mit ihren Fettvorräten. — Verhältnismäßig früh bemerkt man daher bei mageren Tieren das „prämortale" Ansteigen der Stickstoffausscheidung, den Zeitpunkt, wo nunmehr lediglich Körpereiweiß den vitalen Funktionen dienen muß. Bei sehr fettreichen Tieren dagegen fällt diese Erscheinung meist ganz fort, dem entsprechend findet sich selbst nach dem Hungertode, infolge des starken Eiweißverlustes, bei ihnen im Körper noch Fett.

Bei Ruhe und in warmer Luft wird wenig Fett oxydiert und deshalb auch der Hungerzustand länger ertragen, als bei körperlichen Anstrengungen, namentlich in der Kälte. Hieraus, sowie aus der verlangsamten Cirkulation ihres Blutes, erklärt es sich, daß die durch ihr Fell und starkes Fettpolster gegen die Abkühlung wohl geschützten Winterschläfer 6—7 Monate lediglich auf Kosten von aufgespeichertem Reservematerial leben können.

Um über die mögliche Lebensdauer der verschiedenen Tiere im Hungerzustande ein Urteil zu gewinnen, verdienen nach den obigen Ausführungen nur diejenigen Angaben Beachtung, bei denen es sich um völlig ausgewachsene und fettreiche Individuen handelt. Der Gewichtsverlust kann bei verhungerten Tieren sehr bedeutend sein und etwa bis auf die Hälfte des ursprünglichen Gewichtes sinken. Der Tod erfolgt regelmäßig unter starkem Absinken der Körpertemperatur.

Falck [1]) beobachtete einen alten fetten Hund, welcher erst am 61. Tag der Inanition zu Grunde ging. Sein Anfangsgewicht betrug 21,2 k, das Endgewicht 10,3 k. Das Tier hatte demnach an seinem Körpergewicht 51,1 Proz. eingebüßt. Bidder und Schmidt [2]) erhielten eine ausgewachsene fette Katze von 2,5 k Körpergewicht 18 Tage ohne Nahrungszufuhr. Sie hatte nach dem Tode 48,2 Proz. von ihrem Körpergewicht verloren. Für große, kräftige Kaninchen sind als längste Hungerzeit 19 Tage bekannt [3]). Das betreffende Tier wog allerdings noch nach dem Tode 1400 g und hatte während des Hungerns von dem Stickstoff seines Körpers über 45 Proz. im Harn ausgeschieden. Für Meerschweinchen werden als äußerste Karenzzeit 6 Tage angegeben [4]).

Geisteskranke Menschen, welche die Nahrungsaufnahme verweigerten, hat man bis zu 42 Tagen hungern sehen, wobei sie nur bisweilen etwas Wasser zu sich nahmen [5]).

---

1) F. A. Falck, Beiträge zur Physiologie etc., Stuttgart 1875.

2) Bidder und Schmidt, Die Verdauungsgröße und der Stoffwechsel, 1852.

3) Rubner, Ueber den Stoffverbrauch im hungernden Pflanzenfresser, Zeitschr. f. Biol., Bd. 17, 1881, S. 214.

4) Chossat, bei Voit, Handbuch, S. 101.

5) Ad. Schuster fand bei einem hungernden Mann täglich 14,2 g Harnstoff = 6,6 g Harnstickstoff, Voit, Untersuchungen der Kost, 1877, S. 151. Nach Beobachtungen von Tuczek schieden zwei weibliche Geisteskranke, die ein Körpergewicht von 65, bezw. 54 kg aufwiesen

Beobachtungen an derartigen männlichen Kranken von normalem Körpergewicht sowie an sogenannten Hungerkünstlern [1]) haben, abgesehen von den ersten Hungertagen, eine ziemlich konstante Stickstoffausscheidung von etwa 6,5 g täglich festgestellt, welche dann sehr langsam, dem sinkenden Körpergewicht parallel laufend, abnahm, so daß gegen das Ende der etwa 30 Tage lang durchgeführten Hungerperioden nur gegen 4 g Harnstickstoff täglich zur Ausscheidung gelangten. Der mittlere Stickstoffverlust während der eigentlichen Hungerzeit beträgt demnach im Mittel etwa 5,25 g.

Aus Untersuchungen an Hunden hat sich ergeben, daß ein hungerndes Tier, solange es noch Fett zuzusetzen hat, $2^1/_2$ mal so wenig Organeiweiß zersetzt, alses vorher, neben stickstofffreien Stoffen, Nahrungseiweiß einführen mußte, um sich gerade im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten.

Dieses Gesetz gilt offenbar auch für den hungernden Menschen. Denn während der eigentlichen Hungerperiode gelangen bei diesem im Mittel täglich 5,25 g Harnstickstoff zur Ausscheidung, welchen (5,25 × 6,25) 32,81 g zerfallendes Körpereiweiß entsprechen. Multipliziert man diese Zahl mit 2,5, so erhält man die zur Erhaltung des Stickstoffgleichgewichts nötige Eiweißmenge von 82,0 g, wobei man zu berücksichtigen hat, daß es sich hierbei um ruhende Männer handelt, für welche, wie vorher angeführt wurde, im Mittel eine Zufuhr von 79,2 g Nahrungseiweiß gefordert wird.

Aus der Beobachtung, daß auch bei andauernder einseitiger Ernährung mit magerem Fleisch die Carnivoren aufs Beste gedeihen [2]),

---

und 21, bezw. 16 Tage hungerten, im Mittel täglich 9,14 g Harnstoff (= 4,2 g Harnstickstoff) bezw. 9,2 g Harnstoff (= 4,4 g Harnstickstoff) aus. Mediz. Centralbl., 1885, S. 69.

1) Paton und Stockmann beobachteten einen Franzosen (Jacques), welcher 30 Tage lang unter guter Bewachung fastete. Derselbe wog am 1. Fasttage 62 kg und verlor während der 30 Hungertage 10 kg an Körpergewicht. Die Stickstoffausscheidung wurde während des fast konstanten Minimums im Mittel auf 5,2 g täglich bestimmt. Proc. Roy. Soc. Edinburgh, 1889, S. 121.

Ganz entsprechende Beobachtungen machte Luciani am Hungerkünstler Succi. Letzterer schied bei einem Körpergewicht von 63,5 kg, welches allmählich bis auf 50,5 kg sank, am 10. Tage 6,7 g und am 20. Tage 4,3 g Harnstickstoff aus. Vergl. Luciani, Das Hungern. Studien und Experimente am Menschen. Uebersetzt von O. Fränkel, 1890.

Bedeutender ist allerdings der Eiweißzerfall bei dem Hungerkünstler Cetti gefunden worden. J. Munk sah dessen Stickstoffausscheidung während der 10-tägigen Hungerperiode nur bis auf 10 g täglich sinken. Munk erklärt diese Abweichung daraus, daß bei Cetti ein fettarmer (tuberkulöser) Organismus vorlag, der also lediglich von seinem Organeiweiß zehren mußte, während der Eiweißzerfall noch durch reichliches Wassertrinken beschleunigt wurde. J. Munk, Berliner klinische Wochenschrift, 1887, S. 428.

2) Dies ist von Pflüger auch für den Hund bewiesen worden. Ein solcher wurde 8 Monate lang ausschließlich mit fast fettfreiem Fleisch ernährt und blieb hierbei trotz schwerer Arbeit bei Gesundheit und Kraft. Vergl. Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891, S. 99.

ist schon zu folgern, daß der Tierkörper nicht nur imstande ist, das Nahrungseiweiß in Organeiweiß zu verwandeln, sondern daß er auch die Eiweißstoffe nach Bedürfnis in alle übrigen organischen Zellbestandteile umzuformen vermag.

Wie bereits früher ausgeführt wurde, müssen im tierischen Organismus nicht nur die albuminoïden Substanzen, sondern auch das Glykogen aus Eiweiß hervorgehen können. Denn völlig ausgehungerte Tiere, welche nach der Inanition andauernd und reichlich mit Eiweißstoffen ernährt wurden, zeigen, in diesem Stadium getötet, Glykogenablagerungen in fast allen Organen. Ebenso ist auch eine direkte Zuckerbildung aus Eiweiß bei den schweren Diabetesformen des Menschen sowie bei hungernden Tieren nach Vergiftung mit Phloridzin festgestellt worden [1]).

Die Albuminoïde entstehen sogar regelmäßig nur aus den genossenen Eiweißstoffen. Selbst bei den Fleischfressern, welche, im Gegensatz zu den Herbivoren, stets Leimstoffe und Elastin mit der Nahrung aufnehmen, werden diese Materialien keineswegs zum Aufbau der Stützgewebe verwendet, sondern in ihrer ganzen Menge gespalten und oxydiert. Denn bei einer Ernährung mit eiweißfreiem Leim, auch wenn davon die größte Menge gereicht sowie das Maximum an Fett hinzugefügt wird, findet sich unter allen Umständen nicht nur der gesamte Stickstoff des verfütterten Leims, sondern sogar mehr Stickstoff im Harn, als im verfütterten Leim enthalten war. Der Leim wird demnach nicht im Körper abgelagert, sondern sehr schnell und vollkommen zersetzt [2]).

Weiter aber entstehen im Organismus auch Fette sowie Lecithine und Nukleïne aus Eiweißstoffen, letztere beiden unter Zutritt von Phosphaten. Diese verschiedenen Zellbestandteile werden durch direkte Abspaltung, Umformung oder aber auch synthetisch aus zunächst entstehenden Spaltungsprodukten der Eiweißstoffe gebildet.

Stoffwechselversuche, welche den Uebergang von Eiweiß in Fett im Tierkörper darthun, sind von Pettenkofer und Voit [3]) mitgeteilt worden. Sie fütterten Hunde im Respirationsapparat mit großen Mengen reinen Muskelfleisches von bekanntem Stickstoffgehalt. Wiewohl nun dieser ganze Stickstoff im Harn und Kot zur Ausscheidung gelangte, wurde ein großer Teil des im Muskeleiweiß enthaltenen Kohlenstoffs nicht wieder aus dem Körper eliminiert. Diese Beobachtungen sind offenbar durch die Annahme zu erklären, daß sich bei dem Zerfall des Nahrungseiweißes die stickstoffhaltigen Bestandteile desselben von einem stickstofffreien Atomkomplex abtrennen, welch letzterer nicht zerstört, sondern im Körper zurückgehalten wird. Da es nun im Tierkörper keinen anderen Stoff giebt, in welchem eine so große Menge Kohlenstoff angesetzt werden kann, als das Fett, so schließen Pettenkofer und Voit, daß aus dem Eiweiß Fett entstanden war und dieses nicht weiter zersetzt worden ist. Zum Teil konnte diese Ablagerung des stickstofffreien Eiweißrestes wohl auch als Glykogen erfolgt sein, aber nicht vollständig, dagegen sprachen die quantitativen Verhältnisse.

---

1) Vergl. S. 262 u. 263.

2) Voit, Handbuch, S. 124 u. 391.

3) Pettenkofer u. Voit, Ann. d. Chem. u. Pharm., 1862, 2. Suppl.-Bd., S. 52 u. 361; Zeitschr. f. Biol., Bd. 5, 1869, S. 106, Bd. 6, 1870, S. 371, Bd. 7, 1871, S. 489. Voit, Handbuch, S. 249.

Diese Möglichkeit der Zurückhaltung eines stickstofffreien Restes des Eiweißmoleküls in der Form von Glykogen oder Fett ist offenbar von Wichtigkeit für die Oekonomie des Organismus, denn hierdurch werden die in der Eiweißnahrung aufgespeicherten Spannkräfte, welche bei dem schnellen Zerfall des cirkulierenden Eiweißes nicht vollkommen zur Verwendung gelangen konnten, für spätere Bedürfnisse aufgespart[1]).

In pathologischen Zuständen scheint diese Fettbildung aus Eiweiß eine Steigerung erfahren zu können. Seit lange ist es bekannt, daß nach gewissen Intoxikationen die Zellen der verschiedensten Organe fettig entarten können, wobei augenscheinlich das Fett aus dem Organeiweis hervorgeht. Umfangreiche fettige Degeneration, namentlich der Leber, wird besonders nach Phosphorvergiftung, aber auch nach einer solchen mit Arsen und Antimon sowie bei der akuten Leberatrophie beobachtet.

Es ist behauptet worden, daß unter dem Einflusse der angeführten Schädlichkeiten die Fette aus anderen Geweben in die degenerierten Organe einwanderten[2]). Ein Fetttransport und eine Fettbildung aus Eiweiß scheinen in der That unter diesen Umständen neben einander auftreten zu können[3]). Daß aber durch Fetteinwanderung allein die Fettdegeneration zu erklären sei, stimmt wenig zu der Thatsache, daß sie nach Phosphorvergiftung auch bei stark ausgehungerten Tieren beobachtet wird, welche nur noch sehr wenig Fett besitzen. J. Bauer[4]) fand bei einem Hund, welcher nach 12-tägigem Hunger mit Phosphor vergiftet wurde, den Fettgehalt der Muskeln enorm vermehrt und ebenso in der getrockneten Leber 30 Proz. Fett gegen 10 Proz. der normalen Hundeleber. Auch die bedeutende Zunahme des Harnstickstoffs bis auf das Doppelte und selbst Vierfache der Norm unter diesen Verhältnissen stimmt zu dem Ursprung des Fettes aus dem massenhaft zerfallenden Organeiweiß.

Ferner tötete Leo[5]) von 12 Fröschen 6 und bestimmte deren Fettgehalt. Die restierenden 6 Frösche wurden mit Phosphor vergiftet und erst nach Ablauf des 3. Tages getötet. Der Leichenbefund der Phosphortiere zeigte, wenn auch bei weitem nicht in so bedeutendem Maße, wie bei den Warmblütern, die der Phosphorvergiftung charakteristischen Erscheinungen, mäßige Fettleber und trübe Muskulatur. Der Fettgehalt der zusammen verarbeiteten Frösche ergab eine wesentliche Zunahme gegenüber den 6 beim Beginn des Versuches getöteten gesunden Tieren sowie im Vergleich zu 6 weiteren, nicht vergifteten Fröschen, welche ebenfalls 3 Tage ohne Nahrung belassen waren. Es fand sich, daß 0,5 g oder 13,2 Proz. Fett unter dem Einfluß der Phosphorvergiftung im Körper neu gebildet waren.

---

1) Vergl. C. Voit, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 292.

2) Lebedeff, Woraus bildet sich das Fett in Fällen der akuten Fettbildung? Pflüger's Arch., Bd. 31, 1883, S. 11.

3) Leo, Fettbildung und Fetttransport bei Phosphorintoxikation, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 483 u. 486.

4) Die älteren Untersuchungen über die Befunde nach Phosphorvergiftung, namentlich von Storch, J. Bauer und Cazeneuve, finden sich in Voit's Handbuch, S. 184 und 248 besprochen. Vergl. auch Stolnikow, Vorgänge in den Leberzellen, insbesondere bei der Phorphorvergiftung, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1887, Suppl. S. 1.

5) Leo, a. a. O. S. 480.

Eine Fettbildung aus Eiweiß wird auch durch Beobachtungen an nährenden Muttertieren mindestens wahrscheinlich gemacht. SUBBOTIN[1]) fand, daß bei Hündinnen der Fett- und Zuckergehalt der Milch keineswegs abnimmt, wenn die Tiere einseitig mit magerem Fleisch ernährt werden. Im Gegenteil, es wird nach diesem Forscher bei einer derartigen Ernährung sogar eine besonders fettreiche Milch produziert. Dies bestätigt auch KEMMERICH[2]), welcher eine Hündin 22 Tage lang mit magerem, ausgekochtem Fleisch ernährte. In der Milch, welche während dieser Zeit von dem Tiere abgesondert wurde, befand sich etwa 10mal so viel Fett, als mit dem Futter aufgenommen werden konnte. Allerdings ist bei diesen Versuchen die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß die Tiere bei der reichlichen Eiweißnahrung das Milchfett aus ihrem Körperfett produzierten.

Besonders beweisende Beobachtungen liegen bei niederen Tieren zur Beurteilung dieser Frage vor. FR. HOFMANN[3]) teilte eine Quantität Fliegenmaden auf einer Wage in zwei Hälften. In der einen Hälfte wurde unmittelbar der Fettgehalt bestimmt. Die andere Hälfte ließ er zuvor auf defibriniertem Blut von bekanntem Fettgehalt sich entwickeln. Die Untersuchung ergab, daß die Fettmenge in den ausgewachsenen Maden 10mal so groß geworden war, als das Fettquantum in denselben vor dem Beginn des Versuches und in dem Blute zusammengenommen. Es hatte sich also zweifellos im Organismus der Maden Fett aus Eiweiß gebildet.

PFLÜGER[4]) hat in neuester Zeit behauptet, „daß die Lehre von der Entstehung des Fettes aus Eiweiß im Körper der Tiere jeder Begründung entbehre“. Seine gegen die verschiedenen Untersuchungen erhobenen Einwände sind indessen zum Teil sicher nicht gerechtfertigt, zum anderen Teil entziehen sie sich vorläufig der Beurteilung.

Aber selbst wenn die oben mitgeteilten Beweise für die Fettbildung aus Eiweiß im Tierkörper nicht existierten, kann doch die Bildung von Glykogen oder Traubenzucker aus Eiweiß ebensowenig bestritten werden, wie der bald zu erwähnende Uebergang von verfütterter Stärke in Körperfett, womit zugleich auch die Möglichkeit der Fettbildung aus Eiweiß im Tierkörper bewiesen ist.

---

1) SUBBOTIN, Arch. f. pathol. Anat., Bd. 36, 1866, S. 561.

2) KEMMERICH, Centralblatt f. d. medizin. Wissensch., 1866, Nr. 30, und 1867, Nr. 127.

3) FR. HOFMANN, Zeitschr. f. Biol., Bd. 8, 1872, S. 159.

4) PFLÜGER, Ueber die Entstehung von Fett aus Eiweiß im Körper der Tiere, Pflüger's Arch., Bd. 51, 1892, S. 229. Hiermit im Zusammenhang bekämpft PFLÜGER die von VOIT aufgestellte Theorie, nach welcher bei reichlicher Eiweißnahrung durch eine Zugabe von Kohlehydraten der stickstofffreie Rest des Eiweißmoleküls als Körperfett zur Ablagerung gelangen kann. PFLÜGER behauptet, daß die Fette des Organismus unter allen Umständen allein aus den stickstofffreien Nährstoffen stammen. Eine Fettmast bei entsprechender Zufuhr von Eiweiß und Stärke geschieht, „nicht weil das Eiweiß selbst sich in Fett verwandelte, sondern weil ersteres fettbildende Stoffe erspart“. „Von dem Eiweiß wird also das Kohlehydrat, nicht umgekehrt von dem Kohlehydrat das Eiweiß vor der Zersetzung geschützt.“ Vergl. PFLÜGER, Ueber Fleisch- und Fettmästung, Pflüger's Arch., Bd. 52, 1892, S. 1, sowie: Die Ernährung mit Kohlehydraten und Fleisch etc., ebendas., S. 239.

Diese Umformung eines Teils des Eiweißmoleküls zu Fett in den tierischen Organen ist um so auffallender, als es bisher im allgemeinen nicht gelungen ist, auf künstlichem Wege die höheren Fettsäuren oder gar Glycerin aus Eiweiß abzuspalten [1]). Ebenso entstehen bei der gewöhnlichen Eiweißfäulnis, wie früher ausgeführt wurde, lediglich die niederen Glieder der Fettsäurereihe, namentlich Buttersäure, Valeriansäure und Kapronsäure. Nur unter gewissen äußeren Bedingungen scheinen auch durch bakterielle Zersetzung [2]), gerade so wie in den tierischen Organen, höhere Fettsäuren aus zerfallenden Eiweißstoffen hervorgehen zu können. Man hat nämlich vielfach beobachtet, daß tierische Teile, namentlich Muskelfleisch, welche lange Zeit im strömenden Wasser liegen, eine eigentümliche fettartige Umwandlung erfahren. Während die Eiweißstoffe schwinden, bilden sich aus ihnen neben anderen löslichen Stoffen die Kalkseifen der Stearin- und Palmitinsäure, welche als feste Masse zurückbleiben, die als Adipocire oder Leichenwachs bezeichnet wird [3]). Namentlich auf feuchten Begräbnisplätzen, wo eine langsame Zersetzung unter geringem Sauerstoffzutritt vor sich geht, ist eine derartige Umwandlung der Leichenteile bemerkt worden.

Ob auch bei der Reifung gewisser Käsesorten durch Pilzwirkung aus dem Kasein eine Bildung von Fett eintritt, oder ob dasselbe sich nur relativ vermehrt findet, ist nicht entschieden [4]).

Für die Möglichkeit der Bildung von Nukleïnen und Lecithinen aus Eiweiß im Tierkörper spricht die bereits vorher mitgeteilte Beobachtung von Miescher über die Ernährungsverhältnisse der Rheinlachse [5]). Da die weiblichen Lachse auf ihrer Wanderung stromaufwärts keine Nahrung aufnehmen und ihre Eierstöcke trotzdem während dieser Zeit um das 19- bis 27-fache an Gewicht zunehmen, bleibt nach Miescher nur die Annahme übrig, daß die in den Ovarien sehr reichlich vorhandenen Nukleïne und Lecithine aus dem geschwundenen Muskeleiweiß, unter Zuhilfenahme von Phosphaten, synthetisch aufgebaut worden sind. Denn der Gehalt der Muskeln an Nukleïnen und Lecithinen ist viel zu gering, als daß hierdurch der Bedarf der Eierstöcke an diesen Stoffen gedeckt werden könnte. Ja, es erscheint fraglich, ob die Nukleïne der Gewebe überhaupt jemals direkt durch die Nukleïne der Nahrung ergänzt werden, oder ob sie nicht vielmehr immer erst durch eine Synthese aus Eiweiß und Phosphaten im Tierkörper entstehen müssen. Für letztere Annahme spricht jedenfalls die schwere Löslichkeit der Nukleïne in den Flüssigkeiten des Darmtraktes sowie ihre mangelhafte Resorption [6]).

---

1) Nur Erwin Voit teilt einen Versuch mit, bei welchem durch Einlegen von 43 g Eiweiß in Kalkmilch nach 12 Monaten 0,8 g höhere Fettsäuren entstanden waren. E. Voit, Versuche über Adipocire-Bildung, Ges. für Morphol. u. Physiol., München 1889.

2) Vergl. Nägeli, Sitzungsber. der Münchener Akad., 1879, S. 287,

3) Die zahlreichen Beobachtungen hierüber finden sich bei C. Voit. Handbuch, S. 245. Vergl. ferner K. B. Lehmann, Ein Beitrag zur Frage nach der Entstehung des Leichenwachses aus Eiweiß, Sitzungsber. der Physik.-mediz. Ges. zu Würzburg, 1888, S. 19.

4) Vergl. Voit, Handbuch, S. 246.

5) Vergl. S. 288.

6) A. Bókay, Ueber die Verdaulichkeit des Nukleïns und Lecithins, Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 1, 1877, S. 161.

Auch die Gegenwart von Xanthinbasen, als solcher, zur Bildung der Kernnukleïne, ist nicht nötig, sie müssen aus anderen in den Eiern vorhandenen Stoffen hervorgehen können. Dies beweist der Befund von KOSSEL[1]), welcher im Dotter der unbebrüteten Hühnereier nur Paranukleïne fand, welche bei ihrer Spaltung lediglich Phosphorsäure lieferten. Xanthinbasen sind in den frischen Vogeleiern nicht nachweisbar. Da nun aber die Trockensubstanz der Hühnerembryonen 0,28 Proz. Guanin sowie 0,66 Proz. Hypoxanthin enthält, muß man schließen, daß während der Bebrütung aus den Paranukleïnen und unbekannten stickstoffhaltigen Stoffen sich Kernnukleïne bilden.

Eine Nukleoalbuminbildung aus Eiweiß muß in den Milchdrüsen angenommen werden, da das Kaseïn der Milch sonst nirgends im Organismus angetroffen wird. Man könnte sich vorstellen, daß diese Synthese in den Drüsenzellen durch einfaches Zusammentreten von Nukleïnen der Nahrung mit den Eiweißstoffen des Serums vor sich gehe. Indessen wird die Entstehung auch des Nukleïns selbst aus Eiweiß und Phosphaten im Tierkörper wahrscheinlicher, wenn man die großen Mengen des täglich gebildeten Kaseïns (manche Kühe lieferten in 25 Liter Milch bis zu 720 g Kaseïn täglich) in Betracht zieht, dessen Nukleïngehalt kaum als solcher mit der vegetabilischen Nahrung aufgenommen werden dürfte.

Die nutritive Bedeutung der Leimstoffe geht aus dem schon Mitgeteilten (vergl. S. 291) genügend hervor. Sie sind ungeeignet, irgend welche Zellbestandteile zu ersetzen, dagegen haben sich das Kollagen und der Leim als die vorzüglichsten Sparmittel für Eiweißstoffe erwiesen.

Denn im Gegensatz zu den stickstofffreien Nährstoffen, vermag der Leim auch jenen nicht näher bekannten Funktionen zu dienen, welche sonst nur noch aus den Spannkräften der zerfallenden Eiweißstoffe hervorgehen können. Und zwar leistet in dieser Beziehung der Leim etwa halb so viel, als die gleiche Menge Eiweiß.

Hieraus folgt, daß man bei einseitiger Ernährung mit Leimstoffen ein Tier erhalten kann, wenn zu seiner Nahrung gerade nur so viel Eiweiß hinzugefügt wird, daß der Verlust des täglich abschmelzenden Organeiweißes gedeckt wird.

Durch die Eigentümlichkeit der Leimstoffe, die Eiweißnahrung, soweit letztere als Kraftquelle in Betracht kommt, vollkommen ersetzen zu können, ist es möglich, die unter normalen Verhältnissen täglich in Verlust geratenden Mengen an Organeiweiß zu bestimmen. Denn die Harnstickstoffausscheidung im Hungerzustande kann hierfür nicht als Maßstab dienen, unter diesen Umständen wird ja stets mehr Eiweiß zerstört, als dem bei normaler Ernährung abschmelzenden Organeiweiß entspricht.

VOIT[2]) fand, daß ein großer Hund im Hungerzustande zur Zeit des konstanten Minimums täglich 5,3 g Stickstoff von seinem Körper

1) KOSSEL, Weitere Beiträge zur Chemie des Zellkerns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 249 sowie Arch. f. Anat. u. Physiol., 1885, S. 346. Dasselbe konstatierte TICHOMIROFF an Insekteneiern, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 530, in denen während der Bebrütung auch eine Bildung von Lecithinen konstatiert wurde.

2) VOIT, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1884, S. 284.

einbüßte. Wurde nunmehr der Hund auf einseitige Leimnahrung gesetzt, so sank der tägliche Stickstoffverlust vom Körper sogleich bis auf 2,1 g. Letztere Zahl giebt also lediglich diejenige Stickstoffmenge an, welche dem zerfallenen Organeiweiß entstammte, zu dessen Ersatz der Leim nicht geeignet ist. Hiernach scheint vom Organeiweiß im Hungerzustande mehr als doppelt so viel, wie bei normaler Ernährung, in Zerfall zu geraten.

Es lag der Gedanke nahe, ob die Eigenschaft des Leims, als weitgehendes Sparmittel für die Eiweißstoffe dienen zu können, im wesentlichen auf seinem Stickstoffgehalt beruhe.

Deshalb wurden Versuche angestellt, wie sich in dieser Beziehung die Amidosäuren, besonders das aus vielen Pflanzen, namentlich Wicken, Bohnen, Erbsen und Kartoffeln, leicht zu gewinnende Asparagin (Monamid der Asparaginsäure), verhalten.

WEISKE[1]) fand in der That, daß Asparagin bei Hammeln, Schafen, Ziegen und Gänsen eiweißersparend wirkt, indem es durch seinen Zerfall sowohl den Eiweißansatz im Körper, als auch die Milchproduktion fördert. Dieses Resultat konnten N. ZUNTZ[2]) und J. POTTHAST[3]) auch für das Kaninchen bestätigen. Dagegen soll das Asparagin bei Hunden und Ratten nach Untersuchungen von J. MUNK[4]) sowie von VOIT und POLITIS[5]) keine eiweißersparende Wirkung ausüben.

Vorläufig ist demnach anzunehmen, daß in Bezug auf die Verwertung der genossenen Amidosäuren sich die Pflanzenfresser und die Carnivoren nicht in gleicher Weise verhalten.

Außer den Amidosäuren in den pflanzlichen Nahrungsmitteln käme in dieser Frage allenfalls noch das Kreatin in Betracht, welches im Muskelsaft in ziemlicher Menge enthalten ist und die wesentlichste der stickstoffhaltigen Substanzen der Fleischbrühe und des Fleischextraktes bildet.

Das Kreatin entsteht offenbar bei der Zersetzung gewisser Muskelbestandteile. Da diese Base in ihrer ganzen Menge als Kreatinin im Harn erscheint[6]), muß sie als wertloses Endprodukt des Stoffwechsels

1) H. WEISKE (zum Teil mit KENNEPOHL und B. SCHULZE), Ueber die Bedeutung des Asparagins für die tierische Ernährung, Zeitschr. f. Biol., Bd. 15, 1879, S. 261, Bd. 17, 1881, S. 417. Ferner: Versuche über das Verhalten verschiedener Amidkörper im tierischen Organismus, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 277.

2) N. ZUNTZ, Verhandlungen der Physiolog. Gesellsch. zu Berlin, Juli 1882, und Arch. f. Anat. u. Physiol., 1882, S. 424.

3) J. POTTHAST, Pflüger's Arch., Bd. 32, 1883, S. 280.

4) J. MUNK, Der Einfluß des Asparagins auf den Eiweißumsatz und die Bedeutung desselben als Nährstoff, Virchow's Arch., Bd. 94, 1883, S. 436 und Bd. 98, 1884, S. 364. Vergl. auch MAUTHNER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 507.

5) C. VOIT und POLITIS, Ueber die Bedeutung des Asparagins als Nahrungsstoff, Mediz. Centralblatt, 1884, S. 378 sowie Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1892, S. 492. Vergl. auch S. GABRIEL, Zur Frage nach der Bedeutung des Asparagins als Nahrungsstoff, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1893, S. 115 sowie C. VOIT, ebendas., S. 125.

6) G. MEISSNER, Zeitschr. f. rationelle Medizin, Bd. 31, 1868, S. 283 und ältere Untersuchungen desselben sowie C. VOIT, Zeitschr. f. Biolog., Bd. 4, 1868, S. 77.

betrachtet werden. Demnach war von vornherein nicht zu erwarten, daß die Beigabe von Kreatin zur Nahrung eine Eiweißersparung bewirken könnte. Dies ist aber auch durch exakte Versuche bestätigt worden. Sowohl KEMMERICH [1]), als auch namentlich RUBNER [2]) konnten feststellen, daß der Fleischextrakt die Lebenszeit hungernder Tiere nicht zu verlängern vermag und daß alle Bestandteile des Muskelsaftes fast unverändert, d. h. ohne Verlust an Spannkraft, den Organismus verlassen.

Außer den für die Ernährung wertlosen Extraktivstoffen enthält der Fleischextrakt fast nur noch die Mineralsalze des Muskelgewebes. Wegen der darin vorhandenen Salze die Fleischbrühe zu genießen, wäre unnötig, da diese Nährstoffe in allen Nahrungsmitteln in genügender Menge vorhanden sind. Der Fleischextrakt wird überhaupt nicht als Nahrungsmittel genommen, sondern gehört neben dem Thee, Kaffee und den Gewürzen zu den sogenannten Genußmitteln, welche durch gewisse wohlschmeckende oder angenehm riechende Bestandteile eine vermehrte Sekretion der Verdauungssäfte hervorrufen und ferner einen wohlthätigen, allgemein belebenden Einfluß auf das Nervensystem ausüben. Die Behauptung von KEMMERICH [3]), der zufolge die im Fleischextrakt enthaltenen Kalisalze noch speziell eine vermehrte Herzaktion anregen sollen, scheint durch die Untersuchungen von BUNGE [4]) vollkommen widerlegt zu sein.

Wie schon hervorgehoben werden mußte, vertauschen die beiden Hauptgruppen der stickstofffreien Nährstoffe gegen einander, je nach der Ernährungsweise, ihre nutritive Bedeutung.

Sind reichlich Eiweißstoffe in der Nahrung vorhanden, so ersetzen sich die Fette und die Kohlehydrate nach ihren isodynamen Werten. In diesem Falle vermögen die Fette mehr als doppelt so viel zu leisten, als die Kohlehydrate.

Dagegen sind in Bezug auf die Fähigkeit, Eiweißstoffe in der Nahrung zu ersparen, die Kohlehydrate wirksamer als die Fette.

Dies zeigt sich unter anderem auch in der Gestaltung des Eiweißumsatzes bei hungernden Hunden, wenn den Tieren während der Inanition entweder reines Fett, oder aber Kohlehydrate gereicht werden.

Durch Fettgaben kann man unter diesen Verhältnissen nicht immer eine deutliche Verminderung der täglichen Stickstoffausscheidung bewirken, wenn diese auch im allgemeinen herabgesetzt ist, wie sich aus der bedeutend längeren Lebensdauer fetter Tiere, gegenüber fettarmen, bei völligem Hunger klar erkennen läßt.

Dagegen erzielt jede Zufuhr von Kohlehydraten im Hungerzustande sogleich ein auffallendes Absinken des Eiweißumsatzes, welcher hierdurch im Mittel um 9 Proz., im günstigsten Falle um 15 Proz. herabgesetzt werden kann [5]). Mehr, wie durch Fettgaben, kann endlich

---

1) KEMMERICH, Pflüger's Arch., Bd. 1, 1868, S. 120.

2) RUBNER, Ueber den Einfluß der Extraktivstoffe des Fleisches auf die Wärmebildung, Zeitschr. f. Biolog., N. F. Bd. 2, 1884, S. 265. Vergl. ferner GEORGIOS POLITIS, Zeitschr. f. Biolog., N. F. Bd. 10, 1892, S. 496.

3) KEMMERICH, Pflüger's Arch., Bd. 2, 1869, S. 49.

4) BUNGE, Pflüger's Arch., Bd. 4, 1871, S. 235 und Zeitschr. f. Biologie, Bd. 9, 1873, S. 130. Vergl. auch K. B. LEHMANN, Arch. für Hygiene, Bd. 3, 1885, S. 249.

5) VOIT, Handbuch, S. 130.

durch ausschließliche Darreichung von Kohlehydraten, bei im übrigen ohne Nahrung gelassenen Tieren, der Eiweißverlust vom Körper vermindert und damit auch der Hungertod hinausgeschoben werden.

Aus der verhältnismäßig größeren eiweißersparenden Wirkung der Kohlehydrate erklärt sich nach VOIT auch die Thatsache, daß die Pflanzenfresser, welche im allgemeinen viel bedeutendere Mengen von diesen Stoffen verzehren, leichter Eiweiß ansetzen, als die Fleischfresser, die außer Eiweiß fast nur Fette genießen.

Ein Uebergang von Fetten in Glykogen [1]) oder Traubenzucker [2]) scheint im Organismus nicht stattzufinden, dagegen ist die Umformung von genossener Stärke in Körperfett erwiesen.

Diese Metamorphose kann sich unter gewissen Verhältnissen im großen Maßstabe vollziehen, wie Fütterungsversuche [3]) an Herbivoren und Carnivoren, ferner auch an Gänsen sicher dargethan haben.

Der Nachweis des Ueberganges von verfütterter Stärke in Körperfett läßt sich unter anderem zweckmäßig so führen, daß man zwei möglichst gleich schwere Tiere von demselben Wurf, deren Körper im allgemeinen einen annähernd gleichen Eiweiß- und Fettgehalt aufzuweisen pflegen, zunächst aushungert und sodann das eine Exemplar tötet, um das noch vorhandene Eiweiß- und Fettquantum seines Körpers zu ermitteln.

Das überlebende Tier wird jetzt eine Reihe von Tagen sehr reichlich mit einem abgewogenen Körnerfutter ernährt, dessen Fett-, Eiweiß- und Stärkegehalt ebenfalls genau bekannt ist. Ferner wird die Menge der nicht resorbierten Fette und Eiweißstoffe durch die Analyse des gesammelten Kotes festgestellt. Nachdem das Gewicht des Versuchstiers erheblich zugenommen hat, wird auch dieses getötet und sein Fett und sein Eiweißgehalt bestimmt. Unter der begründeten Voraussetzung, daß beide Tiere während der Hungerperiode annähernd gleichviel Fett und Eiweiß eingebüßt hatten, läßt sich die Zunahme an beiden Körperbestandteilen für das gemästete Tier aus der Differenz gegenüber dem ausgehungerten Tier berechnen.

Das neugebildete Organeiweiß kann nur aus dem verfütterten Nahrungseiweiß stammen. Als Quellen des angesetzten Körperfettes

---

1) Vergl. hierüber: VON MERING, Zur Glykogenbildung in der Leber, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 282.

2) Von J. SEEGEN ist allerdings eine Zuckerbildung aus emulgiertem Fett durch die überlebende Leber behauptet worden, aber diese Versuche SEEGEN's machen so, wie sie geschildert werden, durchaus keinen überzeugenden Eindruck. Vergl. SEEGEN, Die Zuckerbildung im Tierkörper, Berlin 1890, S. 151.

3) SOXHLET, Versuche über die Fettbildung im Tierkörper, Zeitschr. des Landwirtsch. Vereins in Bayern, August 1881. B. SCHULZE, Ueber Fettbildung im Tierkörper, Landwirtschaftliche Jahrbücher, 1882, I, S. 57, Ref. im Med. Centralblatt, 1882, S. 708. N. TSCHERWINSKY, Landwirtschaftliche Versuchsstationen, Bd. 29, 1883, S. 317. STANISL. CHANIEWSKI, Ueber Fettbildung aus Kohlehydraten im Tierorganismus, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 179. MEISSL, STROHMER und VON LORENZ, Untersuchungen über den Stoffwechsel des Schweins, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 63. J. MUNK, Die Fettbildung aus Kohlehydraten beim Hunde, Virchow's Arch., Bd. 101, 1886, S. 91.

dagegen sind in erster Linie das verfütterte Fett und der Rest des verabreichten Körnereiweißes [1]) heranzuziehen.

Man hat nun gefunden, daß die Mengen des Fettes und der Eiweißstoffe in den Körnern bei weitem nicht hinreichen konnten, um das neuentstandene Körperfett aus sich hervorgehen zu lassen. Es müssen daher auch die Kohlehydrate der Nahrung zur Fettbildung beigetragen haben. Da der Anteil des aus Stärke neugebildeten Fettes sehr bedeutend, nämlich bis zu 86,7 Proz.[2]) des überhaupt angesetzten Fettes, gefunden worden ist, kann an der Beweiskräftigkeit dieser Versuche nicht gezweifelt werden.

Auch durch die Bestimmung der täglich ausgeschiedenen Kohlensäure ist diese Frage zu entscheiden.

Man ernährt ausgehungerte oder zum Fettansatz besonders disponierte Tiere im Respirationsapparat reichlich mit abgewogenem, sehr fettarmem Körnerfutter, dessen Gehalt an Gesamtkohlenstoff sowie an Eiweiß- und Kohlehydraten bekannt ist. Aus der Differenz des täglich aufgenommenen und ausgeschiedenen Stickstoffs wird das angesetzte Eiweißquantum ermittelt. Die expirirte Kohlensäure ergiebt nur im wesentlichen die Menge des wieder eliminierten Kohlenstoffs der Nahrung, denn ein Teil desselben verläßt auch in den organischen Harnbestandteilen den Körper und ist aus dem gefundenen Harnstickstoff annähernd zu berechnen.

Der zurückgehaltene Kohlenstoff wird zunächst als Bestandteil des angesetzten Eiweißes in Rechnung gebracht (Eiweiß = 52 Proz. C). Man hat aber gefunden, daß unter diesen Umständen noch weitere bedeutende Mengen an Kohlenstoff im Organismus deponiert werden, welche offenbar als Fett im Körper zurückbleiben. Die Menge des zurückgehaltenen Kohlenstoffs betrug in einem Falle [3]) (junges Schwein der Yorkshire-Rasse) mehr als $^1/_4$ k täglich und ist demnach viel zu groß, als daß die Annahme gerechtfertigt wäre, der Kohlenstoff sei in der Form von Glykogen abgelagert worden. Das Körperfett muß zweifellos in diesem Falle in großer Menge aus der verfütterten Stärke hervorgegangen sein, auch wenn man annimmt, daß alles Nahrungsfett (nicht einmal 8 g pro die) resorbiert und angesetzt wurde,

Aus der universellen nutritiven Bedeutung der Eiweißstoffe ergiebt sich, daß die in denselben aufgespeicherten Spannkräfte bei ihrem Freiwerden jeder Form der tierischen Leistungen zu genügen vermögen.

Weniger auf der Hand liegt die Verwendbarkeit der Kohlehydrate und Fette für die verschiedenen Funktionen des tierischen Organismus.

Daß sie bei ihrer Spaltung und Oxydation der Wärmebildung zu dienen gecignet sind, ist ohne weiteres zuzugeben. Dagegen fragt es sich, ob die stickstofffreien Nährstoffe auch als Quellen

---

1) Nach Henneberg können aus 100 Teilen Eiweiß 51,4 Teile Fett hervorgehen, Landwirtsch. Versuchsstationen, Bd. 20, S. 393. Dieser Berechnung liegt indessen eine chemische Basis nicht zu Grunde. Vergl. Hoppe-Seyler, Lehrb., S. 1005.

2) Chaniewski, a. a. O. S. 191.

3) Meissl und Strohmer, Ueber die Bildung von Fett aus Kohlehydraten im Tierkörper, Monatshefte f. Chem., Bd. 4, 1883, S. 801 sowie Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 88, Juli 1883. Vergl. auch Rubner, Ueber die Fettbildung aus Kohlehydraten im Körper des Fleischfressers, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 272.

der Muskelkraft in Betracht kommen. Während die ältere Anschauung, besonders von LIEBIG[1]) vertreten, diese Annahme zurückwies, unterliegt es zur Zeit keinem Zweifel, daß die Muskelarbeit auch durch den Zerfall der stickstofffreien Stoffe geleistet werden kann.

Besonders bahnbrechend war für die Erkenntnis dieser Thatsache der Versuch von FICK und WISLICENUS[2]).

Die beiden Forscher bestiegen das Faulhorn in einem Zeitraum von 6 Stunden. Während des Marsches sowie in den vorausgegangenen 17 Stunden war von ihnen nur stickstofffreie Nahrung, nämlich Fett und Zucker, genossen worden. Der in der Zeit des Aufstiegs gelassene Urin wurde gesammelt und mit dem Harn, welcher in den nächsten 6 Stunden nach der Bergbesteigung zur Ausscheidung gelangte, vereinigt. Die Stickstoffbestimmung in den beiden Harnen ergab, daß bei WISLICENUS die Menge des umgesetzten Eiweißes 37 g betrug, während sie bei FICK nur etwas größer war, nämlich auf 38,28 g festgestellt wurde.

Aus dem Verbrennungswert des Eiweißes läßt sich berechnen, daß 37 g Eiweiß im allerhöchsten Falle 250 Kalorien liefern, welchen etwa 106 000 Kilogrammmeter Arbeit entsprechen.

Als Betrag der geleisteten Muskelarbeit dagegen erhält man zunächst schon über 148 000 Kilogrammmeter, wenn man die Höhe des Faulhorns (1956 m) mit dem Körpergewicht von WISLICENUS (76 k) multipliziert. Dazu kommt aber noch eine Herz- und Respirationsarbeit von 30 000 Kilogrammmeter. Ferner wird bei jedem Schritt sowie bei jeder Kopf- und Armbewegung ein Teil der geleisteten Arbeit in Wärme umgesetzt, welche verloren geht. HELMHOLTZ hat berechnet, daß nur $^1/_5$ von der Verbrennungswärme der zersetzten Stoffe in äußere Arbeit verwandelt wird. Unter Berücksichtigung aller dieser Thatsachen muß die Arbeitsleistung WISLICENUS' im mindesten Falle auf 368 000 Kilogrammmeter veranschlagt werden. Hieraus folgt, „daß die Verbrennung von Proteïnstoffen nicht die ausschließliche Kraftquelle des Muskels sein kann, da in den beiden Beobachtungen mehr (als 3mal so viel) von meßbarer äußerer Arbeit geleistet wurde, als das Aequivalent der Wärmemenge beträgt, welches sich aus der Eiweißverbrennung berechnen läßt".

Ferner hat VOIT[3]) durch eine Reihe von Stoffwechseluntersuchungen festgestellt, daß hungernde fettreiche Hunde, oder aber auch solche, welche sich bei einer bestimmten reinen Fleischkost gerade im Stickstoffgleichgewicht befanden, verhältnismäßig nur wenig mehr Eiweiß

---

1) LIEBIG, Chemische Briefe, 1857 sowie namentlich: Ueber die Gärung und die Quelle der Muskelkraft, Liebig's Annal., Bd. 153, 1870, S. 1 u. S. 157.

2) FICK und WISLICENUS, Ueber die Entstehung der Muskelkraft, Vierteljahrsschr. d. Züricher naturforsch. Gesellsch., Bd. 10, 1865, S. 317. Zu dem gleichen Resultat wie FICK und WISLICENUS gelangten in ähnlichen Versuchen PARKES, Proc. Roy. Soc., Bd. 20, 1872, S. 402 sowie W. NORTH, ebendas., Bd. 36, 1883, S. 11.

3) Diese Versuche VOIT's, welche zum Teil in Gemeinschaft mit PETTENKOFER ausgeführt wurden, stammen im wesentlichen aus den Jahren 1860—70. Sie finden sich mit der übrigen umfangreichen Litteratur zusammengestellt in Hermann's Handbuch, Bd. 6, 1881, I, S. 187 u. folg.

umsetzten, wenn sie täglich 8 Stunden im Tretrade laufen mußten, als wenn sie sich in der Ruhe befanden.

Der gesteigerte Eiweißzerfall während der Bewegung war in keinem Falle so bedeutend, daß er durch die geleistete Muskelarbeit bedingt sein konnte.

Dagegen ergab die Bestimmung der expirierten Kohlensäure mit Hilfe des Respirationsapparates in vielen Versuchen an Menschen und Tieren, daß der Gaswechsel infolge von Muskelarbeit ausnahmslos bedeutend zunahm [1]), und zwar in einem Verhältnis, welches der Arbeitsleistung entsprach.

Hieraus muß geschlossen werden, daß die stickstofffreien Nährstoffe als Arbeitsmaterial des Muskels nicht nur geeignet sind, sondern sogar in erster Linie zur Verwendung gelangen. Denn da nach VOIT selbst im Hungerzustande die Muskelaktion keine entsprechende Vermehrung der Stickstoffausscheidung bewirkte, scheinen die Eiweißstoffe nur im äußersten Notfalle als Quellen der Muskelkraft herangezogen zu werden. Letztere wird selbst in der Inanition, solange dies möglich ist, vom Körperfett aufgebracht.

Auch FICK [2]) bekennt sich zu dieser Anschauung. Nach ihm ist der Muskel eine wesentlich aus eiweißartigen Körpern „aufgebaute Maschine, in welcher als krafterzeugendes Brennmaterial stickstofffreie Verbindungen verbrennen". „Da die Muskelmaschine unzweifelhaft durch stickstofffreies Brennmaterial geheizt werden kann, wird dies überall das angemessene Brennmaterial für dieselbe sein."

Die nach der Muskelarbeit regelmäßig zu beobachtende mäßige Zunahme des Eiweißumsatzes erklärt sich ungezwungen aus dem lebhafteren Zell- und Stoffwechsel der thätigen, gegenüber den ruhenden Organen.

Daß in erster Linie für die Muskelarbeit stickstofffreie Stoffe in Anspruch genommen werden, wird auch durch anderweitige Beobachtungen gestützt.

Jeder Muskel deponiert im ruhenden Zustande ein gewisses Quantum Glykogen als Kraftvorrat, welchen man nach körperlichen Anstrengungen bald schwinden sieht. So fand KÜLZ [3]) bei gut genährten Hunden, welche 5—7 Stunden einen beladenen Wagen gezogen hatten, die Leber fast regelmäßig glykogenfrei. Da ferner auch beim Tetanisieren isolierter Froschmuskeln, gegenüber ruhenden, ein auffallend

---

1) Diese Thatsache war schon LAVOISIER 1789 bekannt und ist später vielfach bestätigt worden. Vergl. die Litteratur hierüber bei VOIT, Handbuch, S. 200. Auch im venösen Blut ist eine Kohlensäurezunahme nach dem Tetanisieren der betreffenden Muskelpartien nachgewiesen worden. Vergl. SCZELKOW, Sitzungsber. der Wiener Akad., Bd. 45, 1862, S. 171 sowie M. VON FREY, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1885, S. 519 u. 533.

2) A. FICK, Kompendium der Physiologie des Menschen, 1891, S. 33 sowie FICK und WISLICENUS, a. a. O.

3) KÜLZ, Ueber den Einfluß angestrengter Körperbewegung auf den Glykogengehalt der Leber, Pflüger's Arch., Bd. 24, 1881, S. 41. Hier findet sich die ältere Litteratur über diesen Gegenstand, aus welcher besonders die Arbeiten von O. NASSE (Pflüger's Arch., Bd. 2, 1869, S. 97, und Bd. 14, 1877, S. 473) hervorzuheben sind.

schnelles Verschwinden ihres Glykogengehaltes wahrgenommen wird [1]), scheint in der That dieser Stoff bei der Muskelthätigkeit in erster Linie verbraucht zu werden. Erst nach seinem Verschwinden treten die Fette und endlich die Eiweißstoffe als Quellen der Muskelaktion ein.

Hierzu stimmt auch die Beobachtung, daß Menschen, deren Beruf große körperliche Anstrengungen erfordert, sich während dieser Zeit reichlich mit Fetten oder Kohlehydraten zu ernähren pflegen. TIEGEL [2]) berichtet, daß die japanischen Läufer während ihrer großen Touren fast nur Reis, alle 2—3 Stunden in großen Mengen, zu sich nehmen, während sie an den Rasttagen vorwiegend Fleischspeisen genießen.

Der scheinbar so wohlbegründeten Anschauung, daß die Eiweißstoffe des Muskels erst dann als Energiequelle eintreten, wenn es an Kohlehydraten und Fetten mangelt, sind in neuester Zeit ARGUTINSKY [3]), ein Schüler PFLÜGER's, und letzterer selbst [4]) entgegengetreten. Es sollen nach den Versuchen dieser Forscher gerade umgekehrt in erster Linie die Eiweißstoffe, falls sie in hinreichend großer Menge gefüttert werden, die ausschließliche Quelle der Muskelaktion bilden.

Inwieweit diese Auffassung PFLÜGER's imstande ist, die Beweiskraft der so zahlreichen und gründlichen älteren Beobachtungen zu erschüttern, läßt sich vorderhand nicht entscheiden.

Nach J. MUNK [5]) und F. HIRSCHFELD [6]) erklären sich die Resultate ARGUTINSKY's aus dem Umstande, daß die aufgenommene Nahrung im Verhältnis zur geleisteten Arbeit einen ungenügenden Wärmewert repräsentierte. In diesem Falle wird in der That unter allen Umständen vom Körper gezehrt und muß neben Fett auch Muskelsubstanz als Kraftquelle in Zersetzung geraten, wie bereits ältere Versuche gelehrt haben [7]).

Dagegen betont auch HIRSCHFELD auf Grund seiner Versuche an sich selbst, daß durch die kräftigste Muskelthätigkeit weder bei eiweißreicher noch bei eiweißarmer Nahrung, wenn sie nur an sich reichlich ist, um die erforderlichen Wärmewerte zu decken, eine entsprechend gesteigerte Stickstoffausscheidung angeregt wird.

---

1) Vergl. namentlich die Abhandlungen von W. MARCUSE, Pflüger's Arch., Bd. 39, 1886, S. 425 sowie von E. MANCHÉ, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 163, wo sich eine eingehende Kritik der älteren Litteratur findet.

2) E. TIEGEL, Von den japanischen Läufern, Pflüger's Arch., Bd. 31, 1883, S. 607.

3) ARGUTINSKY, Muskelarbeit und Stickstoffumsatz, Pflüger's Arch., Bd. 46, 1889, S. 552. Vergl. auch O. KRUMMACHER, ebendas., Bd. 47, 1890, S. 454.

4) PFLÜGER, Die Quelle der Muskelkraft, vorläufiger Abriß, Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891, S. 98.

5) J. MUNK, Ueber Muskelarbeit und Eiweißzerfall, Verhandl. der Physiolog. Gesellsch. zu Berlin, 1890, Nr. 12 und Arch. f. Anat. u. Physiol., 1890, S. 557.

6) F. HIRSCHFELD, Ueber den Einfluß erhöhter Muskelthätigkeit auf den Stoffwechsel des Menschen, Virchow's Arch., Bd. 111, 1890, S. 501.

7) Vergl. O. KELLNER, Landwirtschaftl. Jahrbücher, Bd. 8, 1879, S. 701 und Bd. 9, 1880, S. 651. Eine eingehende Kritik dieser Versuche von KELLNER findet sich bei VOIT, Handbuch, S. 197—199.

Von einem Nährwert der Cellulose (Rohfaser) kann natürlich nur die Rede sein, falls dieses Kohlehydrat durch die Vorgänge im Darm in wesentlicher Menge zur Lösung gelangt. Daß dies bei den Pflanzenfressern in reichlichem Maße der Fall ist, wurde früher mitgeteilt (vergl. S. 234).

Aber auch bei diesen Tieren wird die nutritive Bedeutung der Cellulose, im Gegensatz zu der Ansicht von Henneberg und Stohmann[1]) sowie von Knieriem[2]) und einer Reihe anderer Forscher[3]), bestritten. Denn auf Grund seiner Stoffwechselversuche am Schaf spricht Weiske[4]) der Rohfaser jeden Nährwert ab, was um so mehr Beachtung verdient, als auch E. Wolff[5]) für das Pferd dasselbe behauptet.

Man muß daher annehmen, daß die niederen Fettsäuren, in welche ein bedeutender Prozentsatz der Cellulose bei ihrer Gärung im Darmkanal der Herbivoren nachweislich zerfällt und von denen nur ein geringer Anteil in den Exkreten zur Ausscheidung gelangt[6]), durch die Wirkung der Darmbakterien bald eine weitere Spaltung in Kohlensäure und Grubengas erfahren. Von diesen Gasen könnte vielleicht das Methan, falls es überhaupt zur Resorption gelangte, in den Geweben verbrannt werden und somit eine Kraftquelle repräsentieren. Dies ist aber nach mehreren übereinstimmenden Befunden nicht der Fall. Die in den Kreislauf gelangten brennbaren Gase, namentlich der Wasserstoff und das Methan, werden durch die Lungen in ihrer ganzen Menge exhaliert und scheinen demnach für den Stoffwechsel völlig indifferent zu sein[7]).

Die auffallend differierenden Resultate, zu welchen die einzelnen Untersuchungen in Betreff des Nährwertes der Cellulose geführt haben,

---

1) Henneberg und Stohmann, Beiträge zu einer rationellen Fütterung der Wiederkäuer, Braunschweig 1860 und 1864. Ferner: Ueber die Bedeutung der Cellulose-Gärung für die Ernährung der Tiere, Zeitschr. f. Biolog., N. F. Bd. 3, 1885, S. 613.

2) W. von Knieriem, Ueber die Verwertung der Cellulose im tierischen Organismus, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 67.

3) Henneberg und Th. Pfeiffer, Journal f. Landwirtschaft, Bd. 38, 1890, Heft 2 sowie F. Lehmann und H. Vogel, ebendaselbst.

4) H. Weiske, Ist die Cellulose ein Nahrungsstoff? Chem. Centralbl., 1884, S. 385. H. Weiske (mit B. Schulze und E. Flechsig), Kommt der Cellulose eiweißersparende Wirkung bei der Ernährung der Herbivoren zu? Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 373.

5) E. Wolff (mit Sieglin, Kreuzhage u. Mehlis), Grundlagen für die rationelle Fütterung des Pferdes, Landwirtsch. Jahrbücher, 1887, Suppl. III, S. 49. Vergl. auch N. Zuntz, Verhandlungen der Gesellsch. Deutsch. Naturforscher und Aerzte, Bd. 63, 1890 (Bremen), II, S. 561.

6) H. Wilsing, Ueber die Mengen der vom Wiederkäuer in den Entleerungen ausgeschiedenen flüchtigen Säuren, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 3, 1885, S. 625.

7) B. Tacke, Ueber die Bedeutung der brennbaren Gase im tierischen Organismus, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 17, 1884, S. 1827. E. Herter und Pouritz, Ueber die physiolog. Wirkung des Methan, Ber. d. 8. internat. mediz. Kongresses zu Kopenhagen, 1886, S. 77 (Ref. i. d. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., 1888, Nr. 7, S. 304).

erklären sich nach ZUNTZ [1]) vielleicht aus dem verschiedenartigen Bau des Verdauungskanals der Pferde und der Wiederkäuer, indem hiermit im Zusammenhange die Erreger der Cellulosegärung bei den verschiedenen Tierarten eine wesentlich abweichende Beschaffenheit des Speisebreies vorfinden.

Abgesehen von ihrem noch zweifelhaften Nährwert, erfüllt indessen die Cellulose bei den Pflanzenfressern jedenfalls im Darm eine wichtige Aufgabe. Sie verleiht einerseits dem Darminhalt eine lockere Beschaffenheit und regt andererseits die Peristaltik stetig an, wodurch die Fortbeförderung der Kotballen ermöglicht wird.

Denn als KNIERIEM [2]) Kaninchen mit einem cellulosefreien, aber völlig ausreichenden Futter ernährte, gingen die Tiere regelmäßig an Verstopfungen und Entzündungen des Darms zu Grunde. Bei der Sektion fand sich namentlich der Blinddarm mit Kot angefüllt, welcher die Konsistenz eines Glaserkittes besaß und fest an den Wandungen und Falten der Schleimhaut haftete, während der Darminhalt eines normal gefütterten Kaninchens ziemlich locker ist und beim Rückbiegen des Darms fast vollständig abfällt. Diese lockere Konsistenz wird nur durch die Rohfaser veranlaßt, welche dadurch die Kommunikation zwischen dem After und dem Magen offen hält, während bei den verendeten Kaninchen kaum eine solche bestehen konnte. Daß diese Auslegung die richtige ist, zeigt die Thatsache, daß Hornspähne, zu einer cellulosefreien Nahrung gegeben, die Rohfaser ersetzen können; die Tiere gehen hiernach nicht an Darmentzündung zu Grunde.

Ein fermentatives Spaltungsprodukt der Kohlehydrate ist der Aethylalkohol. Physiologisch unterscheidet er sich von allen natürlichen Nährstoffen durch seine Einwirkung auf das Nervensystem, weshalb seine Besprechung vorwiegend die Aufgabe pharmakologischer und hygienischer Lehrbücher ist.

Als Genußmittel, in der Form von Wein und Bier, leistet der Alkohol jedenfalls Vorzügliches. Dagegen kann seine Bedeutung als Nährstoff nur eine sehr beschränkte sein, da größere Dosen nicht ohne Funktionsstörungen vertragen werden. In Mengen, welche den Organismus nicht schädigen, scheint der Alkohol nach den meisten Untersuchungen und Beobachtungen, gleich den Kohlehydraten und Fetten, etwas Eiweiß ersparen zu können. Dies folgt sowohl aus vergleichenden Beobachtungen des Stickstoffumsatzes [3]), als auch durch den Befund von ZUNTZ und BERDEZ [4]) sowie von GEPPERT [5]), daß die Oxydationsvorgänge im Körper unter dem Einfluß des eingeführten Alkohols kaum eine nennenswerte Steigerung erfahren.

---

1) N. ZUNTZ, Bemerkungen über die Verdauung und den Nährwert der Cellulose, Pflüger's Arch., Bd. 49, 1891, S. 477.

2) W. VON KNIERIEM, Ueber die Verwertung der Cellulose im tierischen Organismus, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 80.

3) J. MUNK, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1879, S. 163. L. RIESS, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 2, 1880, S. 1. H. KELLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 132. MOHILANSKY, Einfluß vom Alkohol auf den Stoffwechsel, Inaug.-Diss. Petersburg 1889.

4) ZUNTZ und BERDEZ, Ueber die Einwirkung des Alkohols auf den Stoffwechsel des Menschen, Arch. f. Anat. und Physiol., 1887, S. 178.

5) GEPPERT, Einwirkung des Alkohols auf den Gaswechsel des Menschen, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 22, 1887, S. 367.

Der Alkohol muß demnach im Organismus auch zur richtigen Zeit verbrennen, was von BUNGE [1]) für jede Substanz gefordert wird, welche unter den Begriff der Nahrungsstoffe fallen soll.

Nimmt man hierzu noch, daß der weit überwiegende Teil des Alkohols im Organismus zerstört wird [2]), so sprechen alle Thatsachen dafür, daß der Alkohol in geringen Dosen sich genau wie ein natürlicher Nährstoff verhält.

Dem Aethylalkohol schließt sich das Glycerin an, welches bei der Fettspaltung im Darmkanal stets in geringer Menge gebildet wird. Stoffwechselversuche unter Beigabe von Glycerin haben gezeigt, daß auch dieser Alkohol, in geringen Mengen gegeben, seinem Wärmewert entsprechend Fett zu ersparen vermag [3]). Dagegen wirken größere Glycerinmengen protoplasmazerstörend und rufen, unter Steigerung des Eiweißzerfalls, regelmäßig bedeutende Krankheitserscheinungen hervor [4]).

Nicht weniger wichtig, als die bisher besprochenen organischen Nährstoffe, sind für den Bestand des Lebens die Mineralsalze, welche wir unter den primären Zellbestandteilen aufgeführt haben.

Der Organismus enthält nur etwa 0,1 Proz. Aschenbestandteile, wenn man von dem sehr kalkreichen Skelett absieht. Mit Einschluß des letzteren dagegen berechnet sich der Aschengehalt des Gesamtkörpers auf 4,7 Proz.

Die große Bedeutung und die Unentbehrlichkeit der Mineralbestandteile in der Nahrung ergiebt sich schon aus der von FORSTER [5]) gefundenen Thatsache, daß Tauben und Hunde, denen künstlich salzarm gemachte Nährstoffe, wie geschmolzenes Fett und ausgelaugtes Fleisch, in reichlicher Menge gereicht werden, durchaus nicht länger leben, als hungernde Tiere.

Und zwar scheint für das Gedeihen der tierischen Organismen die Aufnahme sämtlicher Aschenbestandteile ohne Ausnahme in einer gewissen Menge notwendig zu sein, so daß auch hier, wie bei der Pflanzenernährung, das von LIEBIG [6]) gefundene „Gesetz des Minimums“ gilt, nach welchem die Pflanze, bei der ungenügenden Gegenwart nur eines ihrer normalen Aschenbestandteile, auch alle übrigen Nährstoffe, welche vielleicht in reichlichster Menge auf einem Boden vorhanden sind, nicht verwerten kann.

An dem Mangel der Mineralstoffe in der tierischen Nahrung leiden zuerst in bemerkenswerter Weise die nervösen Centralorgane, indem sich lähmungsartige Erscheinungen, Muskelzittern, wachsender Stumpf-

---

1) BUNGE, Lehrbuch, 1889, S. 124.

2) BODLÄNDER, Pflüger's Arch., Bd. 32, 1883, S. 398. F. STRASSMANN, Untersuchungen über den Nährwert und die Ausscheidung des Alkohols, Pflüger's Arch., Bd. 49, 1891, S. 315.

3) L. ARNSCHINK, Der Einfluß des Glycerins auf die Zersetzungen im Tierkörper, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 430.

4) J. MUNK, Virchow's Arch., Bd. 76, 1879, S. 119, Bd. 80, 1880, S. 39. HORBACZEWSKI und KANERA, Monatshefte f. Chemie, Bd. 7, 1886, S. 105.

5) J. FORSTER, Zeitschr. f. Biol., Bd. 9, 1873, S. 297.

6) J. LIEBIG, Die Chemie in ihrer Anwendung auf Agrikultur und Physiologie, 1876, S. 332.

sinn und auch Sehstörungen geltend machen. Erst verhältnismäßig spät werden auch die vegetativen Funktionen in Mitleidenschaft gezogen[1]).

Daß ein wachsendes Individuum der Zufuhr von Mineralstoffen bedarf, ist ohne weiteres klar. Dagegen wird für den ausgewachsenen Organismus die Notwendigkeit des Neuersatzes der Aschenbestandteile, welche ja in den Geweben keine Zersetzung erfahren, nur aus der Beobachtung verständlich, daß die Absonderung des Urins nicht erfolgt, ohne daß wenigstens ein kleiner Teil der Chloralkalien und Phosphate der Säfte im Harnwasser mitgerissen wird, wodurch allmählich eine Verminderung der Mineralstoffe des Organismus eintreten muß.

Dies geschieht, trotzdem die Aschenbestandteile vom Körper hartnäckig zurückgehalten werden. Letztere Fähigkeit des Organismus ist aus der Beobachtung zu schließen, daß im Salzhunger und in der vollkommenen Inanition der Gehalt des Harns an Mineralstoffen schnell auf ein Minimum sinkt, und daß ferner nach den Befunden Forster's die Organe von Tieren, welche an Salzmangel zu Grunde gingen, nur eine geringe Abnahme der anorganischen Stoffe zeigen. Man muß also folgern, daß der Organismus selbst eine sehr geringe Verminderung seiner Aschenbestandteile nicht zu ertragen vermag.

Die Funktionen der Nährsalze im Protoplasma sind gänzlich unbekannt. Das Kochsalz spielt vielleicht eine Rolle bei den osmotischen Prozessen zwischen Blut und Gewebsflüssigkeiten[2]), die phosphorsauren Alkalien scheinen wichtige Bestandteile der Säfte und Gewebe zu sein. Etwas klarer ist die Bedeutung der kohlensauren Alkalien. Sie binden offenbar im Blute einen Teil der in den Säften produzierten Kohlensäure und unterstützen wahrscheinlich die Oxydationsvorgänge in den Zellen, während endlich die Kalk- und Magnesiasalze für die Knochenbildung von größter Wichtigkeit sind.

Es wurde oben bemerkt, daß bei salzfreier Nahrung gehaltene Tiere nicht länger leben, als hungernde Individuen. Auffallend ist es nun, daß erstere sogar regelmäßig viel früher zu Grunde gehen, als Tiere, welche sich in vollkommener Inanition befinden.

Die mit ausgelaugtem Fleisch und Fett gefütterten Hunde Forster's befanden sich nach 26 bis 30 Tagen so elend, daß sie bei der Fortsetzung des Versuches in kurzer Zeit umgekommen wären, wogegen Hunde bei völligem Hunger etwa 60 Tage am Leben bleiben.

Die Ursache dieser auffallenden Erscheinung ist nach Bunge[3]) eine chronische Säurevergiftung, welche durch den Schwefelgehalt der Eiweißstoffe veranlaßt ist.

Bei der Zersetzung und Oxydation des Nahrungseiweißes in den Geweben geht nämlich der Schwefel desselben in Schwefelsäure über; während unter normalen Verhältnissen diese Schwefelsäure im Momente der Entstehung sogleich an die basischen Salze der Nahrung gebunden wird, ist dies bei einer Ernährung mit salzfreiem Material nicht möglich, und es entzieht nun die Schwefelsäure in dem Maße, als sie sich bildet, den Zellen gewisse basische Bestandteile, was auf die Dauer dem Organismus verderblich wird.

---

1) J. Forster, a. a. O.
2) Voit und Bauer, Zeitschr. f. Biol., Bd. 5, 1869, S. 536.
3) Bunge, Zeitschr. f. Biol., Bd. 10, 1874, S. 130.

Diese Erklärung Bunge's hat durch Untersuchungen von Lunin [1]) eine Bestätigung erfahren.

Lunin fütterte zunächst 5 ausgewachsene Mäuse mit einer fast aschefreien Nahrung, welche aus ausgewaschenem Kaseïn und Rohrzucker bestand, wobei die Tiere zum Trinken nur destilliertes Wasser erhielten. Sie gingen sämtlich zwischen dem 11. und 21. Tage zu Grunde.

Fügte aber Lunin zu dieser Nahrung so viel reine Soda hinzu, daß auf 1 Aequivalent Schwefel des Kaseïns 1 Aequivalent Natrium kam und sich somit im Organismus nur saures schwefelsaures Natron, aber keine freie Schwefelsäure bilden konnte, so lebten 5 Mäuse unter sonst gleich gebliebenen Bedingungen auffallend länger, nämlich 23 bis 36 Tage.

Um den Einwand zu entkräften, daß die Tiere nicht infolge der Neutralisation der Schwefelsäure länger lebten, sondern weil sie überhaupt einen Aschenbestandteil in der Nahrung erhielten, gab Lunin 7 Mäusen zu ihrem Futter ganz dieselbe Menge Natrium wie vorher, diesmal aber als Chlornatrium. Auch diese Tiere starben, wie die zuerst erwähnten, zwischen dem 6. und 20. Tag.

Die Mäuse lebten also mit Chlornatrium, das heißt mit zwei Aschenbestandteilen, dem Chlor und dem Natrium, kürzere Zeit, als mit einem Aschenbestandteil, dem Natrium und nicht länger, als bei der Fütterung mit eiweißfreier Nahrung. Die Ursache des Todes bei einer Ernährung mit ausgewaschenem Fleisch scheint also in der That die schädliche Wirkung der Schwefelsäure zu sein.

Es war bei diesen Versuchen aufgefallen, daß die Tiere auch bei der, wie oben angegeben, mit Natriumkarbonat versetzten aschefreien Nahrung doch noch auffallend früh zu Grunde gingen.

An den äußeren Verhältnissen lag dieses nicht, da sich Lunin überzeugte, daß Mäuse bei einer Ernährung mit Milch, welche auf dem Dampfbade bis fast zur Trockene eingedampft war, in demselben Käfig sehr gut gediehen und sich beliebig lange erhalten ließen.

Er stellte deshalb eine künstliche Kost zusammen, welche aus einer völlig genügenden Menge salzfreien Kaseïns und Zucker bestand und ferner die anorganischen Salze genau in demselben quantitativen Verhältnis zum Eiweiß und zu einander enthielt, wie sie in der Milch vertreten sind, so daß also in der dargereichten Nahrung alle Stoffe genügend vertreten waren, welche uns als zum Leben notwendig bis heute bekannt sind.

Auffallenderweise gingen auch hierbei die Tiere zwischen dem 20. und 31. Tage regelmäßig zu Grunde. Sie lebten also nicht länger, als mit den organischen Milchbestandteilen unter alleinigem Zusatz von Natriumkarbonat, was später durch ähnliche Versuchsreihen von Socin [2]) bestätigt wurde.

Die Ursache dieser bemerkenswerten Erscheinung ist keineswegs aufgeklärt. Entweder sind in der Milch außer Kaseïn, Fett, Milchzucker und den Salzen noch andere unbekannte Stoffe vorhanden, welche für die Ernährung unentbehrlich sind, oder, was wahrscheinlicher ist, es fehlt in einer derartig zusammengesetzten Nahrung die normale Verbindung der Mineralbestandteile mit den organischen Nährstoffen, welche durch

---

1) N. Lunin, Ueber die Bedeutung der anorganischen Salze für die Ernährung des Tieres, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 31.

2) Socin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 100.

das Ausfällen und Auslaugen des Kaseïns zerstört wurde. Man kann sich vorstellen, daß gewisse Aschenbestandteile nur in einer derartigen innigen Verbindung mit Eiweißstoffen für den Organismus in gehöriger Weise verwendbar sind.

In der Nahrung braucht man im allgemeinen für die Zufuhr von Mineralstoffen nicht besonders zu sorgen, da sie in allen Nahrungsmitteln völlig genügend, meist sogar in bedeutendem Ueberschuß vertreten sind, so daß täglich eine erhebliche Salzmenge, als momentan für den Organismus unverwertbar, mit dem Harn zur Ausscheidung gelangt. Im allgemeinen herrscht deshalb auch in der Tierwelt keine Neigung zu einer besonderen Aufnahme von Mineralstoffen.

Nur nach Kochsalz ist beim Menschen ein Bedürfnis vorhanden. Ebenso, wie der Mensch, verhalten sich in dieser Beziehung gewisse Pflanzenfresser, von den Haustieren namentlich die Rinder, Schafe und Ziegen. Dasselbe Verlangen nach Steinsalz ist von den Hirschen, Rehen, Gemsen und Antilopen bekannt und seit den ältesten Zeiten von den Jägern zum Anlocken des Wildes benutzt worden.

Bunge [1]) hat diese Erscheinung sehr eingehend untersucht, und führt sie auf einen reichlichen Genuß von Kalisalzen zurück, welch letztere sich, im Gegensatz zur Fleichnahrung, in allen Vegetabilien, namentlich aber in den Kartoffeln, im Klee und im Wiesenheu in bedeutender Menge vorfinden.

Die Kalisalze, zum Beispiel das phosphorsaure oder kohlensaure Salz, setzen sich, in wäßriger Lösung mit Kochsalz zusammengebracht, so um, daß neben Chlorkalium das Natronsalz der betreffenden Säure, also phosphorsaures oder kohlensaures Natron entsteht.

Nach Bunge soll diese Reaktion sich auch in der Säftemasse abspielen, sobald Kalisalze zur Resorption gelangen. Angenommen, es handelt sich um die Aufnahme von Kaliumkarbonat ins Blut, so entstünden durch diese Umsetzung Chlorkalium und Natriumkarbonat ($CO^{OK}_{OK} + 2\,ClNa = CO^{ONa}_{ONa} + 2\,ClK$). Statt des in die Reaktion tretenden Chlornatriums enthält also nunmehr das Blut zwei zur normalen Zusammensetzung desselben nicht — oder jedenfalls nicht in so großer Menge — gehörige Salze, welche schnell durch die Nieren entfernt werden. Hierdurch wird aber das Blut an Chlor und Natrium ärmer, ein Verlust, welcher nur durch Wiederersatz von außen gedeckt werden kann. Daß Menschen und Tiere, welche von kalireicher Nahrung leben, ein Verlangen nach Kochsalz tragen, ist somit verständlich. In der That ist ein verhältnismäßig größerer Kochsalzkonsum der Bevölkerung da festgestellt, wo die Kartoffel das vorherrschende Nahrungsmittel bildet.

Auch experimentell ist diese Frage von Bunge studiert worden. Durch den Genuß von 18 g Kali, als Phosphat oder Citronat allmählich im Laufe eines Tages eingenommen, vermochte er seinem Körper mehr als 6 g Kochsalz zu entziehen.

Der Theorie von Bunge bereiten indessen von Landsteiner [2]) aus-

---

1) Bunge, Zeitschr. f. Biol., Bd. 9, 1873, S. 104, Bd. 10, 1874, S. 110 u. 295, sowie Lehrbuch d. physiol. Chem., 1889, S. 107—121.

2) K. Landsteiner, Ueber den Einfluß der Nahrung auf die Zusammensetzung der Blutasche, Zeitsch. f. physiol. Chemie, Bd. 16, 1892, S. 13.

geführte Untersuchungen einige Schwierigkeiten. Dieser fütterte 3 1/2 Monate lang von einer großen Anzahl (30) noch nicht erwachsener Kaninchen die eine Hälfte lediglich mit Kuhmilch, die andere dagegen nur mit Wiesenheu. Während in der Kuhmilch auf 1 Aequivalent Natron nur 0,7 bis 3,7 Aequivalente Kali kommen, entfielen in dem verfütterten Heu auf 1 Aequivalent Natron 9,6 Aequivalente Kali, so daß die beiden Gruppen von Tieren Kali und Natron in sehr differenten Mengen zu sich nahmen. Dennoch war nach der Beendigung des Versuches der Kali- und Natrongehalt des Blutes bei allen Tieren annähernd derselbe. Es scheint hiernach also nicht möglich, durch eine anhaltende Kalizufuhr einem Kaninchen größere Quantitäten Natron zu entziehen.

Indessen kann man gegen diese Befunde einwenden, daß die Differenzen in der Zusammensetzung der Blutsalze nicht so bedeutend zu sein brauchen, daß sie durch die Analyse nachweisbar sind. Denn auch bei am Salzhunger gestorbenen Tieren ist ja, wie oben ausgeführt wurde, eine Abnahme der Mineralstoffe in den einzelnen Organen kaum festzustellen.

Ferner ist gerade das Kaninchen, neben dem Hasen, eines der wenigen pflanzenfressenden Tiere, welche kein Verlangen nach Kochsalz tragen und es unberührt lassen, wenn sie Gelegenheit haben, davon aufzunehmen. Es ist denkbar, daß bei diesen Tieren Einrichtungen bestehen, welche eine Umsetzung der Natronsalze des Blutes mit den Kalisalzen der Nahrung nicht zustande kommen lassen. Man müßte untersuchen, wie sich die Blutasche anderer Pflanzenfresser, etwa der Schafe, nach einer derartigen differenten Ernährungsweise verhält. Aeltere Versuche hierüber liegen allerdings vor [1]), aber dieselben sind nicht mit einer analysierten Nahrung planmäßig durchgeführt worden.

Eher scheint gegen die Anschauung von Bunge die Einwendung von Hoppe-Seyler [2]) gerechtfertigt, daß Störungen der Verdauung und des Stoffwechsels durch kalireiches Futter, ohne Zufuhr von Kochsalz, bis jetzt nicht festgestellt sind, wenn auch ein günstiger Einfluß des Steinsalzes auf das Gedeihen des Rindviehes und der Schafe von Tierzüchtern behauptet wird.

Die Bedeutung der Kalksalze in der Nahrung für das Knochenwachstum ist namentlich von Forster [3]) und Erwin Voit [4]) besonders geprüft worden.

Sie benutzten hierzu junge Hunde, welche unter Darreichung von kalkfreiem Wasser nur mit Fleisch und Fett gefüttert wurden, worin

1) Jarisch, Wiener mediz. Jahrbücher, 1871, S. 435, u. 1877, S. 1. Vergl. hierüber auch die Angaben von A. Müntz, Sur la repartition du sel marin suivant les altitudes, Annal. de Chemie et de Physique, 1891, Bd. 24, S. 137.

2) Hoppe-Seyler, Lehrbuch d. physiol. Chem., 1881, S. 963.

3) J. Forster, Zeitschr. f. Biol., Bd. 9, 1873, S. 369.

4) Erwin Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 16, 1880, S. 55. Vergl. auch A. Baginsky, Ueber den Einfluß der Entziehung des Kalkes etc., Arch. f. Anat. u. Physiol.. 1881, S. 357, sowie: Zur Pathologie der Rhachitis, Virchow's Arch., Bd. 87, 1882, S. 301. Seemann, Zeitschr. f. klin. Mediz., 1882, S. 1 u. 152.

nachweisbar einem wachsenden Tiere nicht genügend Kalksalze zugeführt werden.

Bei diesen Hunden machten sich früher oder später die Anzeichen einer mangelhaften Skelettausbildung bemerkbar, und es entwickelten sich allmählich die Symptome der Rhachitis, welche auch durch die spätere Sektion in allen ihren charakteristischen Erscheinungen konstatiert werden konnte.

Ebenso wurde bereits von CHOSSAT [1]) und später von C. VOIT [2]) festgestellt, daß ausgewachsene Tauben, welche ein Jahr lang lediglich mit gewaschenen Weizenkörnern und destilliertem Wasser ernährt wurden, hiernach Knochen besaßen, welche ungemein leicht zerbrachen, während die Schädel und das Brustbein zu ganz dünnen, siebartigen Plättchen zusammengeschrumpft waren, überhaupt das ausgeprägte Bild der Osteoporose darboten.

Auch die Rhachitis der Kinder ist bisweilen auf einen Mangel an Kalksalzen in der Nahrung bezogen worden. Dies ist nun wohl kaum jemals der Fall. Denn die Milch der Frauen und aller Tiere, namentlich aber die Kuhmilch, enthält, neben einer angemessenen Menge aller übrigen Mineralstoffe, bei weitem mehr Kalksalze, als fast alle anderen Nahrungsmittel.

Während zum Beispiel der Kalkgehalt des Weizens sich auf 0,06 Proz. berechnet, die Erbsen und das Eiweiß etwa die doppelte Menge davon enthalten, steigt der Kalkgehalt der Frauenmich auf 0,24 und derjenige der Kuhmilch sogar auf 1,5 Proz.

Andererseits haben die oben mitgeteilten Versuche von FORSTER und ERWIN VOIT gelehrt, daß die rhachitische Erkrankung in der That auf eine mangelhafte Ablagerung der Kalksalze im Skelett bezogen werden muß.

Es liegt die Annahme nahe, daß bei rhachitischen Kindern die Resorption der Kalksalze infolge chronischer Darmkatarrhe Not leidet, vielleicht aber bilden auch Ernährungsstörungen im Knochengewebe selbst das ursächliche Moment.

Mit besonderem Interesse ist in einer umfangreichen Litteratur seit einigen Decennien die Frage behandelt worden, in welcher Form das Eisen in unseren Organismus gelangt, ohne daß es bis jetzt gelungen wäre, diesen Vorgang in allen seinen Punkten genügend aufzuklären.

Das Eisen findet sich als primärer Zellbestandteil in jedem Protoplasma, außerdem bildet es bei den höheren bluthaltigen Tieren einen Elementarbestandteil des für die Atmung so wichtigen Hämoglobins.

Dementsprechend sind die Eisenmengen in den Aschen der Wirbellosen bedeutend geringer, als in den unverbrennlichen Rückständen der blutbesitzenden Tiere.

Die Eisenquantitäten ganzer Tiere hat zuerst BOUSSINGAULT [3]), später auch BUNGE [4]) bestimmt. Letzterer fand zum Beispiel in der

---

1) CHOSSAT, Comptes rendus, Bd. 14, 1842, S. 451.

2) C. VOIT, Ber. d. Versammlung Deutsch. Naturforscher zu München, 1877, S. 243.

3) BOUSSINGAULT, Compt. rend., Bd. 64, 1872, S. 1353.

4) BUNGE, Zeitschr. f. Biol., Bd. 10, 1874, S. 319.

Asche einer 19 Tage alten Katze pro Kilo 0,047 g Eisen. Hieraus berechnet sich der Eisengehalt des menschlichen Organismus, das Körpergewicht zu 70 k angenommen, auf 3,2 g.

Zunächst soll bemerkt werden, daß in unseren Nahrungsmitteln kein anorganisches Eisen nachweisbar ist, zu welch letzterem natürlich auch die Eisensalze organischer Säuren sowie das Eisenalbuminat gerechnet werden müssen [1]).

Das Eisen, welches sich regelmäßig aus den Aschen aller animalischen und vegetabilischen Nahrungsmittel extrahiren läßt, ist in diesen Materialien selbst in der Form eisenhaltiger organischer Verbindungen enthalten.

Nur diese komplizierten Stoffe stellen also in der Norm auch die Vorstufen des Hämoglobins dar [2]).

Bunge, welcher sich mit dieser Frage am eingehendsten beschäftigt hat, ist es gelungen, eine derartige genetische Beziehung zum Hämoglobin für das Hämatogen nachzuweisen.

Dieses eisenhaltige Nukleïn ist in dem Dotter der Vogeleier die einzige eisenhaltige Verbindung. Denn nach der Abscheidung durch künstlichen Magensaft (vergl. S. 41) erweisen sich alle übrigen Bestandteile des Eidotters als eisenfrei.

Da die Eier kein Hämoglobin enthalten, und da ferner während der Bebrütung nichts von außen hinzukommt, muß durch Umformungen irgend welcher Art das Eisen des Hämatogens in das des Hämoglobins übergehen. Daß es sich hierbei im wesentlichen um eine Umlagerung von Atomgruppen unter Eliminierung von Phosphorsäure handelt, dafür spricht die Zusammensetzung des Hämatogens. Denkt man sich nämlich den Phosphor als Phosphorsäure aus dem Hämatogen abgespalten, so bleibt ein Molekül zurück, welches denselben Eisengehalt hat, wie das Hämoglobin, nämlich 0,34 Proz. [3]).

Wie im Vogelei, so kann auch im tierischen Organismus das als Nahrung genossene Hämatogen nach seiner Resorption das Material zur Hämoglobinbildung abgeben.

Dies folgt mit Notwendigkeit aus Untersuchungen, welche in neuerer Zeit Socin [4]) im Laboratorium von Bunge ausgeführt hat.

Er fütterte eine Anzahl Mäuse lediglich mit hartgekochtem Eidotter, welchem etwas eisenfreie Stärke, Cellulose (vergl. S. 304) und Wasser zugesetzt wurde. Von diesen Tieren lebten einige 100 Tage und wurden hierauf wegen des Abschlusses der Versuche getötet. Da diese Mäuse bis zu 2 g an Körpergewicht zugenommen hatten, ist zweifellos die Annahme gerechtfertigt, daß sie auch Hämoglobin aus dem Hämatogen, der einzigen ihnen zugeführten Eisenverbindung, neu gebildet haben.

Ferner hat Socin [5]) durch die Beobachtung der Eisenausschei-

---

1) Vergl. S. 28.

2) Vergl. Bunge, Ueber die Assimilation des Eisens, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 49.

3) Jaquet, Beiträge zur Kenntnis des Blutfarbstoffs, Zeitsch. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1889, S. 289.

4) Socin, In welcher Form wird das Eisen resorbiert? Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 133—136.

5) a. a. O. S. 105—114. Die Beweiskraft dieser Versuche ist aller-

dung im Harn nach Eidotterfütterung einen vermehrten Eisenumsatz festgestellt und somit auch eine Resorption des Hämatogens wahrscheinlich gemacht.

Er überzeugte sich in oft wiederholten Versuchen, daß filtrierter Harn von Hunden bei gewöhnlicher Fleischnahrung nur quantitativ unbestimmbare Spuren von Eisen enthält. Dagegen ließ sich nachweisen, daß während einer sehr reichlichen Aufnahme von Eidottern der Eisengehalt des Harns entschieden zunahm, so daß im Verlauf von zwei Tagen bis zu 12 mg Eisen durch die Nieren zur Ausscheidung gelangten. In anderen Fällen stieg nach Dotterfütterung der Eisengehalt des Harns weniger auffallend, war aber gegen die Norm immer noch zweifellos gesteigert.

Man kann sich vorstellen, daß bei einer derartigen Ernährungsweise ein Ueberschuß von Hämatogen zur Resorption gelangte, welcher dann zum Teil im Harn eliminiert wird.

Während seiner Wanderung durch den Tierkörper muß jedoch das Hämatogen irgend welche Zersetzungen erfahren, wobei das Eisen in einen nicht näher bekannten organischen Atomkomplex übertritt. Denn im Harn ist das Eisen, falls man nicht Eisensalze künstlich in die Blutbahn bringt, lediglich in organischen Verbindungen enthalten, welche nicht zu den Proteïnstoffen gehören.

Leider ist es nicht angängig, zur Bestimmung der Resorptionsgröße des Hämatogens und ähnlicher Verbindungen, einen etwa verminderten Eisengehalt des Kotes, gegenüber dem eingeführten Hämatogeneisen, in Betracht zu ziehen. Denn es hat sich herausgestellt, daß die in den Faeces vorhandenen Eisenmengen sehr häufig die mit der Nahrung eingeführten Eisenquantitäten übertreffen [1]).

Diese Thatsache findet ihre wahrscheinlichste Erklärung in der Annahme, daß die Ausscheidung des in der Nahrung resorbierten, aber momentan für den Organismus nicht verwendbaren, organisch gebundenen Eisens nur zum Teil durch den Harn erfolgt, zum anderen, und vielleicht größeren Teil dagegen durch das Blut der Darmwand zuströmt, um hier von den Schleimhautepithelien ins Lumen des Verdauungskanals befördert zu werden.

Auf der Bahn der Gallengänge findet die in Rede stehende Eisenausscheidung nicht statt, dazu ist der Eisengehalt der Galle viel zu gering; dieser genügt ja nicht einmal, um den Verbleib des Hämatineisens bei der Bilirubinbildung zu erklären (vergl. S. 172 u. 181). Zudem sind die geringen Eisenquantitäten der Galle anorganischer Natur. Sie stehen nach unserer früheren Ausführung mit den normalen Stoffwechselvorgängen kaum in direkter Beziehung.

Dem Hämatogen mehr oder weniger nahe stehende Eisenverbindungen scheinen in der Nahrung weit verbreitet zu sein. Auch in der Milch sind derartige Stoffe nachweisbar, doch tritt

---

dings von KOBERT bestritten worden, weil durch übermäßige Dosen von Eidottern die Darmschleimhaut krank gemacht wird. Vergl. KOBERT. Petersburger medizin. Wochenschrift, 1891, Nr. 49, S. 440.

1) BIDDER und SCHMIDT, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel, 1852, S. 41. FORSTER, Zeitschr. f. Biol., Bd. 9, 1873, S. 297. DIETL u. HEIDLER, Sitzungsber. der Wiener Akad., Bd. 71, 1875, S. 420.

ihre Menge darin sehr zurück. Dies ist um so auffallender, als Bunge[1]) durch vergleichende Analysen die sehr bemerkenswerte Thatsache feststellen konnte, daß alle übrigen Bestandteile der Milchasche fast genau in denselben Gewichtsverhältnissen vertreten sind, wie in der Gesamtasche der Säuglinge.

Auf 100 Gewichtsteile Asche kommen nämlich:

	I.		II.	
	Neugeborener Hund	Milch der Mutter im Verlaufe von 14 Tagen gesammelt	4 Tage alter Hund	Milch von fremden Hündinnen
K_2O	11,42	14,98	8,5	10,7
Na_2O	10,64	8,80	8,2	6,1
CaO	29,52	27,24	35,8	34,4
MgO	1,82	1,54	1,6	1,5
P_2O_5	39,42	34,22	39,8	37,5
Fe_2O_3	0,72	0,12	0,34	0,14
Cl	8,35	16,90	7,3	12,4

Es werden demnach dem Säugling alle Salze, wenn man von dem überschüssigen Chlorgehalt absieht, fast genau in dem Verhältnis zugeführt, wie er ihrer zu seinem Wachstum bedarf.

Hierdurch wird offenbar höchst zweckmäßig die größtmöglichste Sparsamkeit erzielt, indem der mütterliche Organismus nichts abgiebt, was von dem Säugling nicht verwertet wird.

Ganz anders, als die Salze, verhalten sich die organischen Eisenverbindungen der Milch. Ihre Menge ist in diesem Sekret 6mal so gering, als in der Asche des neugeborenen Säuglings.

Diesen Widerspruch erklärt Bunge durch die Einrichtung, „daß der Säugling seinen Eisenvorrat für das Wachstum der Organe schon bei der Geburt mit auf den Lebensweg bekommt“. Denn wie Bunge[2]) durch eine weitere Reihe von Analysen gezeigt hat, ist bei Tieren, welche sich in den ersten Wochen ausschließlich von Muttermilch nähren, der prozentische Eisengehalt des Gesamtorganismus bei der Geburt am höchsten. Während z. B. ein neugeborenes Kaninchen auf 100 g Körpergewicht 18,2 Milligramm Eisen enthält, nimmt infolge des Wachstums des Tieres der prozentische Eisengehalt von der Geburt an stetig ab und ist am 24. Tage bis auf 3,2 Milligramm pro 100 g Körpergewicht gesunken. Hiermit stimmen auch die Befunde von Zalesky[3]), welcher in der völlig blutfrei gemachten Leber eines neugeborenen Hundes relativ 4- bis 9mal so viel Eisen fand, als bei ausgewachsenen Tieren.

1) Bunge, Zeitschr. f. Biol., Bd. 10, 1874, S. 295, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1886, S. 539, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 399, Bd. 16, 1892, S. 173, Bd. 17, 1893, S. 63. Vergl. auch Mendes de Leon, Arch. f. Hygiene, Bd. 7, 1886, S. 286.

2) Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 177.

3) St. Zalesky, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 453.

Erst mit der beginnenden Aufnahme der eisenreichen Vegetabilien[1]) beginnt beim Kaninchen der prozentische Eisengehalt wieder zu steigen, ohne daß er jedoch seine Höhe im Moment der Geburt je wieder erreichte.

Bei Meerschweinchen dagegen, welche gleich am ersten Tage Vegetabilien fressen, läßt sich keine so bedeutende Abnahme im prozentischen Eisengehalt des Körpers erkennen. Diese Tiere brauchen und erhalten keinen Eisenvorrat, welcher bestimmt wäre, die geringe Eisenmenge der Milch zu ergänzen.

Bunge erklärt diese Einrichtung der Eisenaufspeicherung aus der schwierigen Assimilation der organischen Eisenverbindungen. „Würde die Hauptmenge dieser Stoffe durch die Milchdrüse abgegeben, so könnte sie im Verdauungskanale des Säuglings noch vor der Resorption ein Raub der Bakterien werden. Gelangt sie dagegen durch die Placenta in den Organismus des Kindes, so ist sie demselben definitiv gesichert."

Die Fleischfresser, welche von Wirbeltieren leben, nehmen in der Nahrung reichlich Hämoglobin auf. Dasselbe wird durch den Magen- und Pankreassaft sehr leicht in Eiweiß und Hämatin gespalten.

Es fragt sich, ob letzteres resorbiert wird und, nach seiner synthetischen Regeneration zu Hämoglobin, für die Blutbildung von neuem Verwendung finden kann.

Eine besondere Neigung des Organismus, sich dieses Hämatin der Nahrung anzueignen und für den Bedürfnisfall aufzuspeichern, scheint nicht zu bestehen, denn nach hämoglobinhaltiger Nahrung findet es sich massenhaft in den Faeces[2]).

In neuester Zeit hat allerdings Kobert[3]) angegeben, daß nach der Einnahme von Hämoglobin und Hämatin eine Zunahme des Eisens im Harn zu beobachten ist. Aber das wahrgenommene Ansteigen des Harneisens ist in Bezug auf die absolute Menge des Metalls viel zu gering, als daß es nicht als zufällig angesehen werden müßte. Diese Mitteilungen Kobert's und seines Schülers Busch[4]) machen durchaus keinen beweisenden Eindruck.

---

1) Eine Zusammenstellung des Eisengehaltes verschiedener Vegetabilien findet sich bei Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 174.

2) Hoppe-Seyler, Lehrbuch, 1877, S. 339.

3) Kobert, Ueber resorbierbare Eisenpräparate, Petersburger mediz. Wochenschr., 1891, Nr. 49.

4) Ch. Busch, Ueber die Resorbierbarkeit einiger organischer Eisenverbindungen, Arbeiten d. pharmakolog. Instituts zu Dorpat, Bd. 7, 1891, S. 40.

Als besonders zur Resorption tauglich werden durch Kobert von ihm in eigentümlicher Weise dargestellte Reduktionsprodukte des Hämoglobins empfohlen, welche er als Hämogallol und Hämol bezeichnet. Derartige Präparate sollen dementsprechend auch besonders geeignet sein, die Anämie der Chlorotischen zum Schwinden zu bringen. Doch „fällt es" Kobert vorläufig selbst „nicht ein, auf die beobachteten wenigen Fälle (von „geheilter" Chlorose) einen zwingenden Beweis für den Nutzen des Präparates zu gründen; sie sollen nur zeigen, daß es (im Gegensatz zu den gebräuchlichen Hämoglobinpräparaten) nichts schadet." Kobert, a. a. O., S. 441.

Als Heilmittel gegen die Chlorose ist seit lange nicht organisch gebundenes Eisen, besonders in der Form der Eisensalze organischer Säuren, sowie des Eisenalbuminats, angeblich mit Erfolg [1]), verwendet worden.

Man beabsichtigt mit dieser Maßnahme, dem Organismus Materialien zu einer vermehrten Hämoglobinbildung zuzuführen. Hierbei wird vorausgesetzt, daß im Körper Einrichtungen bestehen, durch welche aus Eiweißstoffen und den zur Resorption gelangten Eisensalzen Blutfarbstoff synthetisch gebildet werden kann.

Gegen die Möglichkeit einer derartigen komplizierten Synthese ist an und für sich gewiß nichts einzuwenden, wenn man bedenkt, daß der Organismus auch Nukleïne aus Eiweiß und Phosphorsäure zu bilden vermag.

Dagegen ist es unwahrscheinlich, daß der Tierkörper eine keineswegs einfache Fähigkeit besitzen soll, welche zu bethätigen unter natürlichen Verhältnissen ganz außerhalb seiner Aufgaben liegt und welche er daher auch keineswegs durch Anpassung erworben haben kann.

Die Verwendbarkeit des anorganischen Eisens zur Hämoglobinbildung seitens des Organismus hat daher von diesem Gesichtspunkte aus wenig für sich.

Hierzu kommt noch, daß außer seiner angeblichen Heilkraft gegen die Chlorose keinerlei Thatsachen bekannt sind, welche das anorganische Eisen zur Hämoglobinbildung geeignet erscheinen lassen.

---

1) Es erscheint fast sicher, daß alle Angaben über den günstigen Einfluß der Eisenpräparate bei Chlorose auf einen Mangel an Kritik beruhen, indem die beobachteten Heilungen lediglich auf die stets mit der Eisenmedikation verbundene Aufbesserung der diätetischen und hygienischen Verhältnisse zu beziehen sind. Nach „guten Beweisstücken für den therapeutischen Erfolg der Eisenmedikation“ sucht man — entgegen einer noch jüngst von Kunkel (Pflüger's Arch., Bd. 50, S. 3) aufgestellten Behauptung — vergebens.

Nach Schmiedeberg (Grundriß der Arzneimittellehre, 1888, S. 271 u. 272) „kommt eine eigentliche Eisenwirkung in therapeutischer Beziehung nicht in Betracht.“ „Der Nutzen des Eisens bei der Behandlung der Chlorose ist mehr als zweifelhaft.“ „Trotz des festgewurzelten Glaubens fehlen für eine solche Annahme die auf erfahrungsmäßiger Grundlage beruhenden Beweise.“

Bunge (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 58) stellt sich vor, daß die therapeutische Wirkung der Eisensalze vielleicht doch existiere, aber dann eine indirekte sei, indem die eingegebenen Eisensalze das Hämatogen und ähnliche Verbindungen vor einer bakteriellen Zersetzung im Darmkanal schützten. Als unmittelbar zerstörendes Agens wirkt nämlich auf diese organischen Substanzen der Schwefelwasserstoff, weil er sie bei längerer Einwirkung ihres Eisens beraubt. Sind aber Eisensalze zugegen, so werden diese in erster Linie den sich entwickelnden Schwefelwasserstoff in Beschlag nehmen und ihn daher unschädlich machen.

Diese Hypothese Bunge's erscheint indessen ebenso unnötig, als unberechtigt, so lange weder der therapeutische Erfolg der Eisenmedikation, noch eine abnorme Bildung von Schwefelwasserstoff im Dünndarm der Chlorotischen festgestellt ist.

Als der Annahme einer Resorption der Eisensalze entgegenstehend, ist auf deren Giftigkeit hingewiesen worden. Spritzt man nämlich diese Stoffe, auch in nicht ätzender neutraler Form, Tieren ins Blut, so beobachtet man, wie fast nach allen Metallvergiftungen, Sinken des Blutdrucks und akut auftretende Lähmungserscheinungen, welchen sich schwere Darmaffektionen und im weiteren Verlauf oft parenchymatöse Nephritis anschließen [1]).

Diese Befunde sind indessen kaum geeignet, die Annahme einer Resorption der Eisensalze zu widerlegen. Letztere könnten, ähnlich wie dies von den Peptonen bekannt ist, vom Darm aus in die Säftemasse tretend auf diesem Wege, durch Umsetzungen irgendwelcher Art, unschädlich gemacht werden, indem sie vielleicht in eine organische Eisenverbindung übergehen.

Es ist weiter gegen die Aufnahme der Eisensalze in die Säftemasse geltend gemacht worden, daß sie, in mäßigen Dosen und in nicht ätzender Form in den Magen eingeführt, niemals eine Steigerung des Harneisens veranlassen, während subkutan beigebrachte oder ins Blut gespritzte Eisenpräparate sehr bald unverändert im Harn nachweisbar werden [2]).

Man hat auf diese Beobachtungen hin angenommen, daß die Darmepithelien die Eigenschaft besitzen, die Eisensalze von der Resorption auszuschließen. Dieser Schluß ist indessen nicht notwendig, wenn man sich wieder vorstellt, daß die Eisensalze auf ihrem normalen Resorptionswege in eine organische Eisenverbindung umgewandelt werden. Sie würden hierdurch nicht nur entgiftet, sondern zugleich auch vor der schnellen Ausscheidung durch die Nieren bewahrt bleiben.

Bei Resorptionsversuchen mit Eisensalzen muß in Betracht gezogen werden, daß gesteigerte Eisendosen, namentlich in ungeeigneten Präparaten eingegeben, die Darmepithelien anätzen. In diesem Falle treten die Eisensalze ins Blut und gelangen dann auch in den Harn [3]).

Wie weit sich letzteres auch auf die neuerdings von Kunkel [4]) mitgeteilten Befunde bezieht, bleibt dahingestellt.

Als dieser in mehrfachen Versuchen von zwei weißen Mäusen die eine 5—6 Tage lang mit Brot, die andere mit derselben Nahrung, der einige Tropfen Eisenchlorid zugesetzt waren, fütterte, ergab sich regelmäßig, daß die Leber des unter Zusatz von Eisenchlorid genährten Tieres beim Einlegen in verdünntes Schwefelammonium nach 2—3 Stunden intensiv schwarz gefärbt wurde, während eine normale Leber ihre Farbe beträchtlich weniger verändert.

Uebrigens würde die Thatsache, daß die Eisensalze selbst bei völlig intaktem Darmkanal zur Resorption gelangen, um dann in der Leber abgelagert zu werden, für ihre Verwendbarkeit zur Hämoglobinbildung nicht das Geringste beweisen. Denn dieselbe Erscheinung der Resorption beobachten wir auch, wenn Spuren von Kupfer-, Blei- und Arsensalzen

---

1) Meyer und Williams, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 13, 1880, S. 70.

2) Die umfangreiche Litteratur hierüber findet sich bei Socin, Zeitschrift f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 23.

3) Kobert, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 16, 1883, S. 378. Cahn, ebendas., Bd. 17, 1884, S. 141.

4) Kunkel, Zur Frage der Eisenresorption, Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891, S. 11.

mit der Nahrung zur Aufnahme kommen. Diese Stoffe werden in der Leber festgehalten und schließlich, wenigstens zum Teil, durch die Galle eliminiert, in welcher sich, neben dem regelmäßig vorhandenen Eisen, nicht gar selten auch geringe Mengen von anderen Schwermetallen finden [1]).

Wir sahen vorher, daß es nicht möglich ist, durch quantitative Bestimmungen des Eisens im Kote aus einem etwaigen Verlust die Resorption des Hämatogeneisens zu kontrollieren, weil auch die Ausscheidung der für den Organismus unverwendbaren Eisenverbindungen, anscheinend sogar in ihrer Hauptmenge, gegen das Darmlumen erfolgt.

Derselbe Umstand verhindert es ersichtlich auch, die Frage nach der Resorbierbarkeit des anorganischen Eisens durch Stoffwechselversuche zu entscheiden.

Spritzt man Tieren Eisensalze ins Blut, so erscheinen sie allerdings, wie oben bemerkt, teilweise im Harn. Ein anderer Teil des Eisens aber wird in der Leber festgehalten [2]), von wo aus allmählich seine Ausscheidung gegen das Lumen des Verdauungskanals stattfindet [3]).

Als Ausscheidungswege dieser vorläufig in der Leber deponierten Fremdkörper scheinen einerseits die Gallenkanäle zu dienen, denn man hat den Eisengehalt der Galle hiernach ansteigen sehen [4]), andererseits aber kommt, und zwar ganz besonders, als Transportweg die Blutbahn in Betracht [5]). Man muß letzteres aus der Beobachtung schließen, daß nach Injektionen von Schwermetallsalzen ins Blut der Darminhalt viel reichlicher diese Stoffe enthielt, als sie die Galle in der beobachteten Zeit dorthin hätte befördern können.

Es scheint somit, daß alle bisher bekannten Thatsachen über das Verhalten der Eisensalze im Organismus ungeeignet sind, die Frage nach der angeblichen Verwendbarkeit dieser Stoffe zur Hämoglobinbildung zu klären, ja man muß zugeben, daß sie diese Angelegenheit kaum berühren.

Es ist deshalb daran gedacht worden, durch geeignete Fütterungsversuche die in Rede stehende Frage zu fördern, in der Weise, daß man jungen, noch stark wachsenden Tieren eine Nahrung zuführt, welche keine organischen Eisenverbindungen, dagegen einen künstlichen Zusatz von Eisensalzen enthält. Würden die Tiere dabei gedeihen, so könnte die notwendig gewordene Vermehrung des Hämoglobins nur unter synthetischer Verwendung des anorganischen Eisens stattgefunden haben.

---

1) Vergl. S. 181.

2) Vergl. R. Gottlieb, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 371. Ebenso wie das injizierte Eisen, werden andere Schwermetalle unter diesen Umständen in der Leber deponiert. Namentlich ist dies bekannt vom Quecksilber, E. Ludwig, Wiener klinische Wochenschr., 1890, Nr. 28—30; vom Kupfer, Ellenberger und Hofmeister, Arch. f. Tierheilkunde, Bd. 9 1883 und vom Mangan, Cahn, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 18, 1884, S. 129.

3) Buchheim und Mayer, Inaug.-Dissert. Dorpat 1850 sowie besonders Gottlieb, a. a. O. Auch ins Blut gespritzte Mangansalze, Cahn, a. a. O. sowie Wismuthsalze, Meyer und Steinfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 20, S. 40, gelangen schließlich in den Darmkanal.

4) Novi, Le fer dans la bile, Arch. de Biol. ital., Bd. 13, 1890, S. 242.

5) Vergl. R. Gottlieb, a. a. O., S. 385.

Aber bei der Ausführung dieses Versuches stieß SOCIN [1]) auf bedeutende Schwierigkeiten.

Er ernährte eine größere Anzahl Mäuse mit einem Kuchen, welchen er nach dem Prinzip des VOIT'schen Kostmaßes aus eisenfreiem Blutserum, eisenfreiem Fett, Stärke, Traubenzucker und ebensolcher Cellulose zusammengestellt hatte. Ferner wurden noch alle Nährsalze genau in dem Verhältnis hinzugefügt, wie dies in der gewöhnlichen Kost der Fall ist.

Die Mäuse fraßen die Speise, welche stets frisch bereitet wurde, sehr gern bis zu ihrem Tode. Trotzdem verloren sie bedeutend an Körpergewicht und gingen sämtlich, spätestens nach 30 Tagen, zu Grunde.

Aber durchaus nicht länger lebten auch Mäuse, welche in derselben Nahrung einen Eisenzusatz erhalten hatten, gleichviel, ob dies in der Form von anorganischen Salzen, Hämoglobin oder Hämatogen geschah, während unter denselben Verhältnissen lediglich mit Eidotter ernährte Tiere sich beliebig lange, sicher aber 100 Tage, sehr wohl befanden und an Körpergewicht zunahmen.

Die künstliche Nahrung war demnach keine genügende und dennoch war in dem dargereichten Futter alles enthalten, was überhaupt als zum Leben notwendig bekannt ist. „Es mußte unbedingt in der Nahrung etwas gefehlt haben, aber dieses Etwas ist uns zur Stunde noch vollständig unbekannt." Vielleicht konnten die in dem dargereichten Blutserum vorhandenen Salze dem Bedürfnis nicht genügen, während die künstlich zugesetzten Aschenbestandteile zur Assimilierung und Ernährung ungeeignet sind (vergl. S. 307).

BUNGE [2]) hat in neuester Zeit einen ähnlichen Weg angedeutet, welcher vielleicht ausführbar ist und zum Ziele führen dürfte.

Bei saugenden Kaninchen ist, wie oben ausgeführt wurde, am 24. Tage der relative Eisengehalt des Körpers am geringsten. Das Körpergewicht kann während dieser Zeit bei den Tieren bis auf das 6-fache wachsen. Dementsprechend würde der prozentische Eisengehalt bis auf $^1/_6$ sinken. „Das ist der Moment, wo der bei der Geburt mitgegebene Eisenvorrat erschöpft ist. Nun beginnt die Aufnahme der eisenreichen Pflanzenkost und dementsprechend wächst jetzt die absolute Eisenmenge genau proportional dem Körpergewicht, so daß die relative Eisenmenge konstant bleibt. Wollte man nach Ablauf der Säuglingsperiode fortfahren die jungen Kaninchen ausschließlich mit Milch zu ernähren, so müßten sie anämisch werden", falls man nicht assimilierbare Eisenverbindungen, z. B. Hämatogen oder einfach Eidotter hinzufügt. Man kann nun untersuchen, ob die Eisensalze oder aber auch das Hämoglobin geeignet sind, das Hämatogen zu ersetzen.

---

1) SOCIN, In welcher Form wird das Eisen resorbiert, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 93. Aehnliche Erfahrungen wie SOCIN, machte schon früher H. VON HÖSSLIN an Hunden, welche er mit einem künstlichen Futter unter Zusatz von Salzen und Eisenalbuminat zu ernähren versuchte. Vergl. H. VON HÖSSLIN, Zeitschr. f. Biol., Bd. 18, 1882, S. 612.

2) BUNGE, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 173 und Bd. 17, 1893, S. 63.

Als des letzten der Nährstoffe hätten wir endlich noch des Wassers zu gedenken, dessen fortwährender Verlust täglich neu ergänzt werden muß.

Außer im Protoplasma der Zellen, bildet das Wasser auch in den tierischen Flüssigkeiten quantitativ bei weitem den Hauptbestandteil. Speziell im menschlichen Körper beträgt der Wassergehalt bedeutend mehr als die Hälfte des Gesamtgewichtes, nämlich im Mittel etwa 60 Proz. [1]).

Bei den verschiedenen Tieren gestaltet sich das quantitative Verhältnis des Wassers zur Trockensubstanz von dem des Menschen und unter einander abweichend [2]). Von den Wirbeltieren sind die Amphibien und Fische am wasserreichsten.

Auch mit dem Lebensalter schwankt der Gehalt des Organismus an Wasser, indem besonders neugeborene, aber auch junge Tiere, mehr davon enthalten, als erwachsene.

Ferner ist der Wassergehalt des Körpers auch abhängig von seinem Ernährungszustande [3]). Wohlgenährte Individuen sind verhältnismäßig wasserärmer, als schlechtgenährte. Dies findet im wesentlichen darin seine Erklärung, daß die abgelagerten Fette fast wasserfrei sind [4]).

Der tägliche Wasserverlust des Körpers ist sehr bedeutend, indem nach PETTENKOFER und VOIT [5]) bei mittlerer Ernährung täglich zur Ausscheidung gelangen:

	bei Ruhe	bei Arbeit
im Harn	1212 g	1155 g
im Kot	110 „	77 „
in der Perspiration	931 „	1727 „
	2253 g	2959 g

das sind nicht weniger als 5—6 Proz. des ganzen im Körper befindlichen Wassers.

Diese Wassermengen müssen täglich in den Nahrungsmitteln oder als solche neu ersetzt werden. Indessen ist dieser Ersatz nicht vollkommen durch Einfuhr von außen geboten. Denn es entsteht im Körper selbst eine gewisse Wassermenge durch die Oxydation des Wasserstoffs der zerfallenden Nährstoffe. Dieses so für den Organismus gewonnene Wasserquantum ist im günstigsten Falle nicht ganz auf $^1/_2$ kg zu veranschlagen.

Unter Berücksichtigung, daß alle Stoffwechselvorgänge und die gesamte Ernährung nur bei einem genügenden Wassergehalt des Organismus in normaler Weise sich vollziehen können, sollte man glauben, daß der Hunger unter gleichzeitiger Entziehung des Wassers weniger lange ertragen wird, als die Inanition bei beliebiger Wasserzufuhr.

---

1) E. BISCHOFF, Zeitschr. f. rat. Mediz., Bd. 20, 1863. W. A. VOLKMANN, Ber. d. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch., Nov. 1874.

2) v. BEZOLD, Verh. d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg, 1857.

3) BISCHOFF und VOIT, Die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers, 1860, S. 211 und 214.

4) Der Wassergehalt fetter und magerer Tiere ist eingehend untersucht worden von LUDWIG PFEIFFER, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 5, 1887, S. 370.

5) PETTENKOFER und VOIT, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 2, 1866, S. 490.

Dies ist indessen nur der Fall, wenn hungernde Tiere bei hoher Temperatur und unter körperlichen Anstrengungen gehalten werden. Unter normalen Verhältnissen dagegen nehmen Hungertiere häufig von dem dargebotenen Wasser gar nichts auf [1]). Denn es wird unter diesen Umständen im Hungerzustande vom Körper nicht mehr Wasser abgegeben, als dem Gewebeverlust entspricht, so daß der prozentische Wassergehalt des Körpers derselbe bleibt. Hieraus läßt sich schließen, daß der Durst mit Hunger leichter zu ertragen ist, als der einseitige Durst unter Aufnahme von viel trockenen Nahrungsmitteln.

Die Nahrung ist bei den Kulturvölkern insofern eine gemischte, als die Nahrungsmittel sowohl dem Tierreich, als auch dem Planzenreich entnommen werden.

Daß aber der Mensch gleich den carnivoren Tieren sich sehr wohl an eine reine Fleischkost gewöhnen kann und dabei gut gedeiht, beweist die Ernährungsweise der Polarvölker und der Nomaden, zu welch letzteren Jahrtausende lang auch unsere Vorfahren gehört haben.

Andererseits ist aber auch zweifellos eine einseitige Ernährung des Menschen mit Vegetabilien unter Umständen möglich. Dies ergiebt sich schon aus der Thatsache, daß in den tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln quantitativ fast die gleichen Nährstoffe vertreten sind [2]).

Die eiweißartigen Substanzen des Pflanzen- und Tierreichs haben für die Ernährung im wesentlichen die gleiche Bedeutung [3]). Von den stickstofffreien Stoffen überwiegen allerdings bei den Pflanzen die Kohlehydrate gegenüber den Fetten bedeutend, während dies Verhältnis im Tierkörper das umgekehrte ist. Aber die Fette und Kohlehydrate können sich ja in der Nahrung, wie oben ausgeführt wurde, bei genügender Eiweißzufuhr, nach ihren isodynamen Werten vertreten.

Neben einem Ueberschuß an Kohlehydraten enthält ferner ein großer Teil der pflanzlichen Nahrungsmittel absolut und relativ nur wenig Eiweiß, wie zum Beispiel die Kartoffeln, die Rüben, die grünen Gemüse und das Obst. Dies macht allerdings im speziellen Falle gegenüber den animalischen Nahrungsmitteln einen Unterschied. Indessen vermag man durch richtige Auswahl auch in den Vegetabilien eine genügende und richtige Menge von Eiweiß neben stickstofffreien Stoffen zu bieten.

Eine erhebliche Differenz zwischen manchen pflanzlichen Nahrungsmitteln und den animalen kann dagegen in ihrer schon (S. 279) erwähnten Ausnutzungsfähigkeit seitens des menschlichen Darmkanals hervortreten.

Rubner [4]) fand, daß allerdings der Reis und manche Gebäcke aus Mehl, allenfalls auch Mais und einige Leguminosen sich nicht viel weniger günstig wie die meisten animalischen Nahrungsmittel in Bezug

---

1) Vergl. Voit, Handbuch des Stoffwechsels, S. 99 u. S. 568.

2) Vergl. C. Voit, Ueber die Kost eines Vegetariers, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 7, 1889, S. 239.

3) Vergl. J. Rütgers, Haben vegetabilische Eiweißstoffe den gleichen Nährwert für den Menschen wie die animalischen? Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 6, 1888, S. 351.

4) Rubner, Zeitschr. f. Biol., Bd. 15, 1879, S. 115; Bd. 16, 1880, S. 119; N. F Bd. 1, 1883 S. 45.

auf die Ausnutzungsfähigkeit verhalten. Dagegen gestalten sich die Resorptionsverhältnisse bei der Ernährung mit Kartoffeln, Schwarzbrot, Wirsing und gelben Rüben bedeutend ungünstiger, was namentlich dann in die Wagschale fallen muß, wenn diese Vegetabilien zugleich arm an Eiweißstoffen sind.

Von dem Eiweiß der Kartoffel werden zum Beispiel nur 68 Proz. resorbiert. Da nun die sehr wasserreiche Kartoffel neben 20 Proz. Stärke und 0,1 Proz. Fett überhaupt nur 2 Proz. Eiweiß enthält, so müßte man den Darm enorm belasten, wenn auch nur 90 g resorbierbaren Eiweißes lediglich in diesem Nahrungsmittel aufgenommen werden sollten. Die Berechnung ergiebt, daß man zu diesem Zweck 5882 g, also über 11½ Pfd. Kartoffeln genießen müßte, was in der That bei irischen Arbeitern beobachtet sein soll.

Die Ursache der mangelhaften Ausnutzung der pflanzlichen Nahrungsmittel letzterer Art, gegenüber den erstgenannten Vegetabilien und den animalischen Nahrungsmitteln, ist wohl darin zu suchen, daß deren Eiweißstoffe und Stärkekörner in feste Gehäuse aus mehr oder weniger verholzter Cellulose eingeschlossen sind, welche von den Verdauungssäften behufs Lösung der Nährstoffe durchdrungen werden müssen. Hierzu ist aber eine längere Zeit erforderlich, als diese Nahrung im menschlichen Darm zu verweilen pflegt, aus welchem sie bei ihrem bedeutenden Volumen, eine Folge des großen Wasser- und Cellulosegehaltes, zu rasch verdrängt und entleert wird.

Durch das Kochen der in Frage stehenden Vegetabilien wird die Schwierigkeit ihrer Ausnutzung nur teilweise beseitigt, denn die oben mitgeteilten Erfahrungen gelten durchweg nur für derartig behandelte Materialien.

Unter Berücksichtigung aller dargelegten Verhältnisse kommt man zum Schluß, daß durch geeignete Auswahl gewisser Vegetabilien in der That auch bei ausschließlicher Pflanzenkost ein dauernd leistungsfähiger Körper erhalten werden kann. Dies beweisen allein die Erfahrungen ganzer Volksklassen[1]: die Japaner, welche zum Teil lediglich Reis und Gemüse mit Bohnenkäse essen[2], die Italiener, welche Mais mit anderen Vegetabilien verzehren, die rumänischen und die siebenbürgischen Feldarbeiter[3], welche nur Mais und Bohnen genießen, sowie die oberbayrischen und schwäbischen Bauern, welche von Nudeln mit Obst und Sauerkraut leben.

Ferner aber können offenbar auch die weniger gut ausnutzbaren Vegetabilien, wie Schwarzbrot, Kartoffeln, grüne Gemüse, in nicht zu großer Menge genossen, mit Vorteil benutzt werden und zwar unter gehörigem Zusatz von Eiweißträgern, welche am bequemsten dem Tierreich entnommen werden.

Eine derartig gemischte Kost läßt sich am leichtesten in geeigneter Weise zusammenstellen, ist nicht zu voluminös und bietet im ganzen, gegenüber der rein animalischen oder einseitig vegetarischen Ernährnngsweise mehr Abwechselung.

Von den sogenannten „Vegetarianern" wird bekanntlich auf eine

1) Vergl. C. Voit, a. a. O., S. 280.

2) B. Scheube, Die Nahrung der Japaner, Arch. f. Hygiene, Bd. 1, 1884, S. 352.

3) W. Ohlmüller, Zusammensetzung der Kost der Siebenbürgischen Feldarbeiter, Zeitschr. f. Biolog., N. F. Bd. 2, 1884, S. 393.

rein pflanzliche Ernährungsweise Gewicht gelegt. Soweit die gegen den Fleischgenuß vorgebrachten Gründe ästhetischer Art sind, entziehen sie sich unserer Beurteilung. Dagegen entbehrt die bisweilen aufgestellte Behauptung, daß die animalische Nahrung dem Menschen schade, jeder thatsächlichen Begründung [1]).

Speziell für die europäischen Kulturvölker wäre auch vom sozialen Standpunkt aus die rein vegetarische Ernährungsweise eminent unpraktisch. Denn die zu einer derartigen Kost geeigneten Vegetabilien sind in Europa viel zu teuer, man kann für denselben Preis eine weit größere Menge gemischter und dabei ausnutzungsfähigerer Nahrung herstellen [2]).

Zum Schluß soll hierunter eine von VOIT [3]) aufgestellte Tabelle mitgeteilt werden, aus welcher hervorgeht, daß keins unserer gebräuchlichen Nahrungsmittel, sei es nun animalischer oder vegetabilischer Art, für sich allein einem arbeitenden Manne die tägliche Nahrung in richtiger Zusammenstellung (18,3 g N + 328 g C, vergl. S. 278) bietet. Um zweckmäßige Nahrung zu erhalten, ist demnach eine Kombination der verschiedenen Nahrungsmitel durchaus erforderlich.

Man müßte nämlich, um dem Organimus täglich 18,3 g Stickstoff und 328 g Kohlenstoff zuzuführen, von den folgenden Nahrungsmitteln in Grammen genießen:

	Für 18,3 g Stickstoff	Für 328 g Kohlenstoff
Käse	272	1160
Erbsen	520	910
Fettarmes Fleisch	538	2629
Weizenmehl	796	824
Eier	(18 Stück) 905	(43 Stück) 2231
Mais	989	801
Schwarzbrot	1430	1346
Reis	1868	896
Milch	2905	4652
Kartoffeln	4575	3124
Speck	4796	450
Weißkohl	7625	9318
Weiße Rüben	8714	10650
Bier	17000	13160

Hierbei ist angenommen, daß die Ausnutzung aller genannten Nahrungsmittel eine gleiche ist, während in der That die ungünstigen Resorptionsverhältnisse namentlich beim Schwarzbrot, den Kartoffeln, dem Weißkohl und den Rüben noch eine weitere Steigerung der Quantitäten bedingen würden.

---

1) Vergl. hierüber die Monographie von BUNGE, Der Vegetarianismus, Berlin (Hirschwald) 1885.

2) P. CRAMER, Die Ernährungsweise der sogenannten Vegetarier, vom physiologischen Standpunkt aus betrachtet. Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 6, 1882, S. 384.

3) C. VOIT, Handbuch, S. 497.

Sachregister.

Druckfehlerverzeichnis.

S. 218, Bezeichnung der Anmerkungen, lies: 1, 2, 3.
S. 219, Bezeichnung der Anmerkungen, lies: 1, 2, 3.
S. 271, Zeile 4 von unten, lies: Chymus.
S. 324, Amidoessigsäure—Amidulin des Registers ist zu stellen vor Ammoniak, S. 323.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 1096

Lehrbuch

der

physiologischen Chemie

mit

Berücksichtigung der pathologischen Verhältnisse.

Für Studierende und Aerzte.

Von

Richard Neumeister,

Dr. med. et phil., Professor an der Universität Jena.

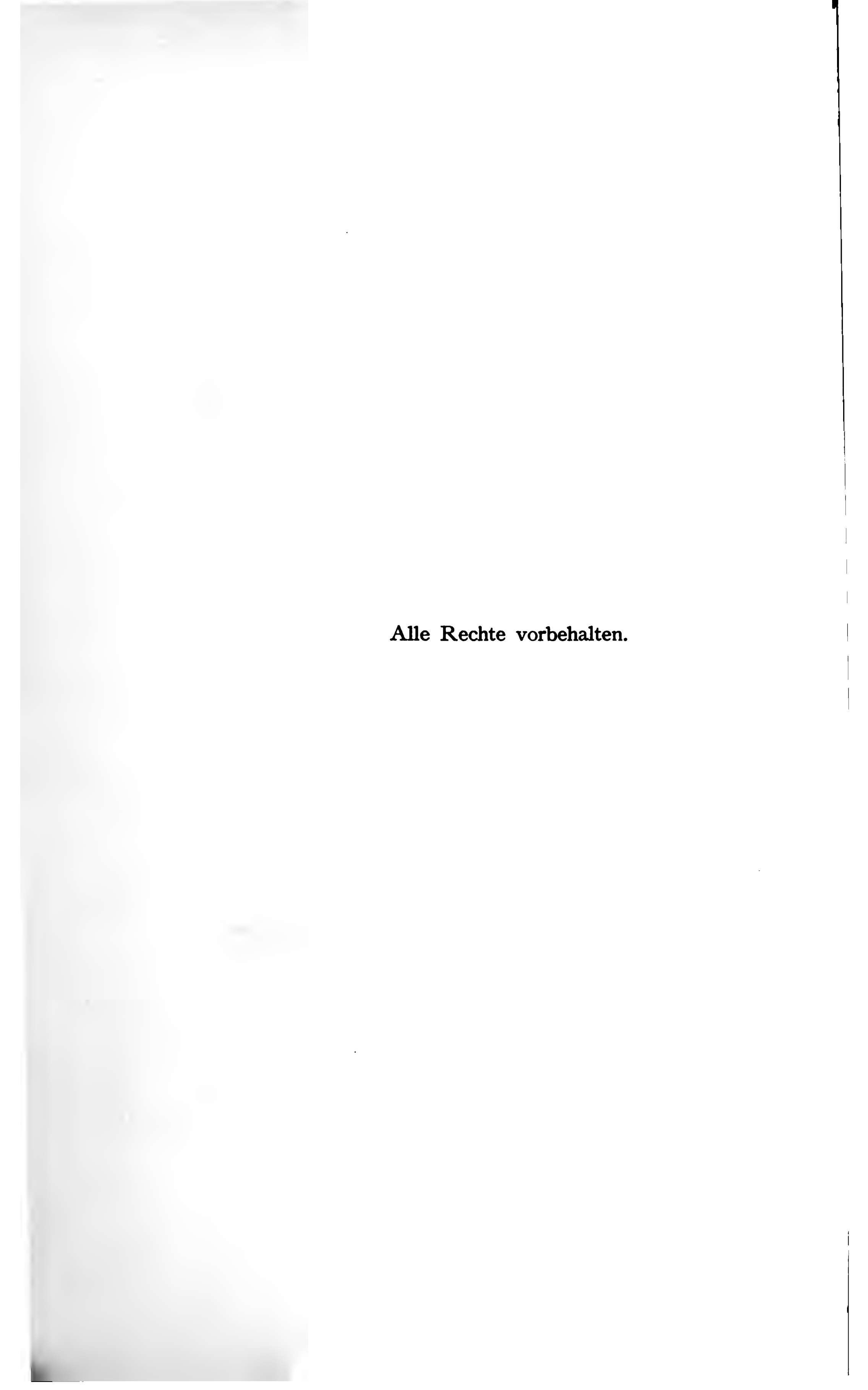
Zweiter Teil.

Die tierischen Gewebe und Flüssigkeiten.

Jena,

Verlag von Gustav Fischer.

1895.



Inhaltsverzeichnis[1].

Seite

Erster Abschnitt.

Die Muskeln.

1) Ueber die Zusammensetzung der Verdauungssäfte vergl. Teil I, S. 120—182.

Seite

Zweiter Abschnitt.

Das Stützgewebe.

Dritter Abschnitt.

Das Nervensystem.

Seite

Vierter Abschnitt.

Die Haut, ihre Anhänge und Sekrete.

Fünfter Abschnitt.

Die drüsigen Organe.

Seite

Sechster Abschnitt.

Eier und Sperma.

Siebenter Abschnitt.

Das Blut und die Lymphe.

Achter Abschnitt.

Die Milch.

Neunter Abschnitt.

Der Harn.

Erster Abschnitt.

Die Muskeln.

Bei der komplizierten Struktur der einzelnen Muskelfasern und der Unmöglichkeit, deren histologische Elemente mit Sicherheit zu isolieren, muß die physiologische Chemie sich vorläufig begnügen, das Muskelgewebe als Ganzes zu analysieren.

Zu diesem Zwecke ist es in vielen Fällen notwendig, den Muskel vorher möglichst zu entbluten. Dies geschieht mittels einer Durchspülung von 0,5-proz. Kochsalzlösung, welche durch eine Kanüle in die Hauptarterien eingeleitet wird, bis die Flüssigkeit den Muskel vollkommen farblos verläßt. Handelt es sich um die Analyse der Aschenbestandteile, so benutzt man zweckmäßiger als Waschflüssigkeit eine verdünnte Rohrzuckerlösung [1]). Jedoch gelingt es nur bei ganz frischen, noch überlebenden Muskeln das Blut vollständig auszuspülen [2]), aus abgestorbenen Organen ist dies nicht möglich.

Die Muskelzelle ist gewöhnlich von einer äußeren Hülle, dem Sarkolemm, umgeben, welches die kontraktile Substanz einschließt. Dieses Sarkolemm scheint aus einer eigentümlichen [3]) albuminoïden Substanz zu bestehen, welche dem Elastin in ihrem Verhalten insofern nahesteht, als sie gegen die Einwirkung von Essigsäure ziemlich widerstandsfähig ist. Erst nach längerem Verweilen in dieser Säure quillt sie darin auf und geht allmählich in Lösung. Auch überhitztes Wasser von 120—130° löst das Sarkolemm im Verlaufe von 6 Stunden nicht [4]), während es schon beim Kochen in Lösung gehen müßte, wenn es aus Kollagen bestünde.

---

1) Du Bois-Reymond, Ber. d. Berliner Akademie, 1859, III, S. 288.

2) Ueber die Unzulässigkeit dieser Methode in gewissen Fällen vergl. Hoppe-Seyler und Thierfelder, Handb. der physiologisch-chem. Analyse, 1893, S. 487.

3) R. H. Chittenden, Histochemische Untersuchungen über das Sarkolemm etc., Untersuchungen aus dem physiolog. Institut zu Heidelberg, Bd. 3, 1880, S. 171. Vergl. auch A. Ewald, Zur Histologie und Chemie der elastischen Fasern und des Bindegewebes, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 54.

4) B. Demant, Beitrag zur Chemie der Muskeln, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 3, 1879, S. 248.

Der eiweißreiche Inhalt des Sarkolemmschlauches läßt mikroskopisch einzelne ovale, platte Kerne erkennen, welche von granulierter Substanz umgeben sind. Im übrigen ist der Schlauch erfüllt von hellem, das Licht einfach brechendem (isotropem) Material, dem sogenannten Sarkoplasma, in welchem dunkle Streifen einer doppelbrechenden (anisotropen) Masse suspendiert sind.

Das Sarkoplasma ist im lebenden Muskel flüssig, etwa dem Blutplasma vergleichbar, während die anisotropen Gebilde (die Disdiaklasten) aus einer halbfesten Masse zu bestehen scheinen. Nach den Angaben von DANILEWSKY [1]) läßt sich durch passendes Extrahieren mit verdünnter Salzsäure aus den Disdiaklasten das gesamte Myosin extrahieren, welches einen wesentlichen Bestandteil desselben bilden soll [2]). Es bleibt dann ein festeres Gerüst zurück, welches als „Kästchensystem" erscheint. Dieses zeigt noch schwache Doppelbrechung und soll im wesentlichen aus Lecithinen bestehen, welchen in der That sowohl im krystallisierten als auch im amorphen Zustande doppelbrechende Eigenschaften zukommen.

Durch die Behandlung mit eiweißlösenden Reagentien (verdünnter Salzsäure, Soda, Magensaft) zerfallen die Muskelfasern in Querscheiben, während sie sich durch die Einwirkung von Alkohol, Chromsäure und siedendem Wasser in Längsfibrillen spalten.

Eine befriedigende Erklärung dieser Erscheinungen ist vorläufig nicht zu geben, wenn dies schon DANILEWSKY [3]) auf Grund seiner Befunde versucht hat.

Was über die Eiweißkörper des Muskels bekannt ist, verdanken wir im wesentlichen den Untersuchungen von W. KÜHNE [4]).

Schon seit langem war es bekannt, daß sich die Muskeln beim Absterben in eigentümlicher Weise verändern. Das Muskelfleisch nimmt eine teigige Beschaffenheit und ein trübes, opakes, häufig auch helleres Aussehen an. Kurz, es zeigen sich beim Absterben des isolierten Organs dieselben Erscheinungen, wie sie den Veränderungen der Leiche beim Eintritt der Totenstarre entsprechen.

Diese wurde schon im Jahre 1833 von SOMMER mit Gerinnungserscheinungen innerhalb des Muskels in Zusammenhang gebracht, was aber erst durch die Untersuchungen von KÜHNE definitiv bewiesen ist.

Um jede Gerinnung auszuschließen und die Eiweißstoffe des Muskels im nativen Zustande zu erhalten, brachte KÜHNE durch Ausspülung von der Aorta aus entblutete Froschmuskeln durch allmähliche Abkühlung bis auf —7° C zum Gefrieren. Das gefrorene Fleisch wurde hierauf mit gekühlten Messern fein zerschnitten und

1) CATHERINE SCHIPILOFF und A. DANILEWSKY, Ueber die Natur der anisotropen Substanzen des quergestreiften Muskels und ihre räumliche Verteilung im Muskelbündel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 349.

2) Vergl. auch W. ENGELMANN, Mikroskopische Untersuchungen über die quergestreifte Muskelsubstanz, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 174.

3) a. a. O. S. 355.

4) W. KÜHNE, Arch. f. Anatomie u. Physiologie, 1859, S. 748, und Lehrbuch der physiologischen Chemie, Leipzig 1866, S. 270. Vergl. auch W. KÜHNE, Untersuchungen über das Protoplasma und die Kontraktilität, Leipzig 1864.

in einem ebenfalls stark gekühlten Mörser zu einer schneeartigen Masse zerrieben. Dieselbe taute bei — 3° C zu einer sirupartigen, gelblich gefärbten, nur langsam filtrierenden Flüssigkeit auf, dem sogenannten Muskelplasma. Nach dem Filtrieren gerann die schwach alkalisch reagierende Flüssigkeit, ebenso wie die unfiltrierte Masse, sehr langsam bei 0° C, momentan dagegen bei Körpertemperatur zu einem festen, durchsichtigen, später trübe werdenden Kuchen, der erst nach einiger Zeit saure Reaktion zeigte und geringe Mengen einer sauren Flüssigkeit, das sogenannte Muskelserum, auspreßte.

Die geschilderte Gerinnung des Muskelplasmas entspricht offenbar jenem Vorgang im Muskel selbst, welcher den Eintritt der Totenstarre bezeichnet.

Das Muskelplasma enthält die Gesamtheit der löslichen Eiweißstoffe des Froschmuskels und zwar im unveränderten Zustande. Denn es ist bekannt, daß die Erregbarkeit dieser Muskeln nach langsamem Gefrierenlassen bei — 7° C und Wiederauftauen nicht verschwunden ist und daß ferner während des Gefrorenseins die Muskeln sich völlig reizlos verhalten. Man muß also annehmen, daß sie in diesem Zustande auch eine Zerkleinerung ohne substantielle Veränderung gestatten werden.

Die von Kühne an Froschmuskeln gemachten Entdeckungen sind später von Halliburton [1]) auch für die willkürlichen Muskeln von Säugetieren bestätigt worden. Dieser Forscher verhinderte die Gerinnung von entbluteten Kaninchenmuskeln nicht nur durch starkes Abkühlen, sondern auch dadurch, daß er während des Zerkleinerns der gefrorenen Muskeln gewisse Salze, namentlich 5-proz. Magnesiumsulfat, zur zerriebenen Masse hinzusetzte. So erhielt er nach dem Filtrieren ein „Salz-Muskelplasma“, welches sich bei keiner Temperatur veränderte. Setzte er aber hierzu eine gewisse Menge Wasser, so entstand sogleich Gerinnung, falls sich die Flüssigkeit bei Körpertemperatur befand, bei 0° dagegen blieb jede Veränderung des Muskelplasmas aus. Abweichend von den Angaben Kühne's ist die Beobachtung von Halliburton, daß die Säuerung der Flüssigkeit gleichzeitig mit dem Vorgang der Gerinnung auftritt. Dieser Punkt bedarf jedenfalls noch der Aufklärung.

Myosin hat Kühne den Eiweißstoff genannt, welcher bei der Gerinnung des Muskelplasmas entsteht. Er bildet sich wahrscheinlich durch die spaltende Einwirkung eines Enzyms (Myosinferment) auf einen komplexen, vorläufig hypothetischen Proteïnstoff, welcher als Myosinogen bezeichnet wird. Das Myosin ist in den totenstarren Muskeln aller darauf untersuchten Tiere [2]) enthalten.

Danilewsky [3]) hat bei einer großen Zahl verschiedener Tiere den Myosingehalt der Muskeln bestimmt. Die hierbei gefundenen sehr differierenden Zahlen (ca. 3—11 Proz.) zeigen weder zur Körpergröße, noch zur Energie der Oxydationsprozesse oder dem äußeren

---

1) Halliburton, Journal of Physiology, Bd. 7, 1887, S. 133.

2) Vergl. W. Krukenberg, Vergleichend-physiologische Vorträge, 1886, S. 286.

3) Danilewsky, Ueber die Abhängigkeit der Kontraktionsart der Muskeln von den Mengenverhältnissen einiger ihrer Bestandteile, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 7, 1883, S. 124.

Charakter der Muskeln irgendwelche Beziehung. Auch die Behauptung DANILEWSKY's, daß der Myosingehalt mit der Bewegungschnelligkeit eines Muskels im Zusammenhang stehe, macht keinen überzeugenden Eindruck. Jedenfalls scheint das Myosin nicht nur im Muskel, sondern in jedem kontraktilen Protoplasma nach dem Eintritt der Starre die Hauptmenge der Eiweißstoffe auszumachen [1]).

Seiner Entstehung nach ist das Myosin mit dem Fibrin vergleichbar, in Bezug auf sein chemisches Verhalten indessen steht es dem Faserstoff sehr fern, da die Reaktionen des Myosins dasselbe in die Gruppe der Globuline verweisen.

Auch die elementare Zusammensetzung des Myosins ist diejenige der einfachen Eiweißstoffe überhaupt [2]). Bemerkenswert ist sein bedeutender Kalkgehalt, der vielleicht bei der Gerinnung des Muskelplasmas eine Rolle spielt. In Bezug auf das Verhalten des Myosins gegen Lösungsmittel und Salze gilt das früher (Teil I, S. 33) über die Globuline Mitgeteilte.

Von Interesse ist ferner die Eigentümlichkeit des Myosins, daß es, in schwach sodahaltiger Lösung bei niederer Temperatur auf dem Objektträger zur Gallerte eingetrocknet, deutliche Doppelbrechung zeigt [3]), was mit derselben Eigenschaft der Disdiaklasten in Zusammenhang gebracht wird.

Durch sehr verdünnte Säuren wird das Myosin aus seinen Lösungen gefällt, dann bei etwas stärkerer Konzentration z. B. durch 1-proz. Salzsäure unter Syntoninbildung (vergl. Teil I, S. 24) auffallend leicht gelöst.

Aus dem Uebergang des Myosins in Syntonin erklärt sich wohl auch die häufig zu beobachtende Erscheinung, daß totenstarre Muskeln bei noch deutlich saurer Reaktion wieder erschlaffen. Man muß annehmen, daß in diesen Fällen reichlich gebildete Milchsäure die Auflösung des Myosins und somit auch das Verschwinden der Totenstarre bewirkt. Da die Muskeln stets ein wenig Pepsin enthalten (vergl. Teil I, S. 103), so wird sich auch dieses an der Auflösung des sehr leicht verdaulichen Myosins beteiligen können.

Um das Myosin aus vorher entbluteten totenstarren Muskeln darzustellen [4]), werden dieselben zerrieben, mit 5—10-proz. Ammoniumchloridlösung extrahiert und das filtrierte Extrakt durch Eingießen in viel Wasser gefällt. Nach dem nochmaligen möglichst schnellen Auflösen in Salmiak und Wiederholung der Fällung mit Wasser wird das Myosin vom anhaftenden Salmiak mittels Dialyse befreit. Doch ist zu bemerken, daß längere Einwirkung von viel destilliertem

---

1) REINKE und RODEWALD fanden Myosin auch im Aethalium septicum, Vergl. Botan. Zeitg., Bd. 38, 1880, No. 48.

2) Vergl. KÜHNE und CHITTENDEN, Myosin u. Myosinosen. Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 358. CHITTENDEN und GOODWIN, Journal of Physiology, Bd. 12, 1891, S. 34. CHITTENDEN und CUMMINS, Die Natur und chemische Zusammensetzung vom Myosin des Muskelgewebes, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 20, 1891, S. 298.

3) Vergl. CATHERINE SCHIPILOFF und A. DANILEWSKY, Ueber die Natur der anisotropen Substanzen des quergestreiften Muskels etc., Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 5, 1881, S. 357 u. 358.

4) A. DANILEWSKY, Myosin, seine Darstellung, Eigenschaften, Umwandlung in Syntonin etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 158.

Wasser die Löslichkeit des Myosins in Salzlösungen stark beeinträchtigt [1]). Es verwandelt sich hierbei in eine unlösliche Modifikation, welche dem Fibrin in seinen Eigenschaften sehr nahe kommt.

HALLIBURTON [2]) betrachtet diese eigentümliche Veränderung, welche das aus seinen Salzlösungen mittels viel Wasser gefällte Myosin erleidet, als einen Gerinnungsvorgang. Auffallend ist allerdings die Angabe, daß die Flüssigkeit zugleich eine saure Reaktion annehmen soll. Andererseits aber wird ein löslicher Eiweißstoff hierbei nicht abgespalten. Wie weit diese Ansicht HALLIBURTON's berechtigt, müssen weitere Untersuchungen feststellen.

Erwärmt man das aus den toten Muskeln extrahierte Myosin in 5-proz. Kochsalzlösung, so gerinnt es, je nach der Tierklasse, welcher es entnommen ist, zwischen 53 und 63° C [3]). Die verschiedenen Präparate sind also, nach dieser Differenz ihrer Koagulationspunkte zu schließen, nicht vollkommen identisch.

In der That hat denn auch HALLIBURTON [4]) nachgewiesen, daß jenes Gerinnsel, welches als Myosin bezeichnet wird, noch kein einheitlicher Eiweißkörper ist. Denn es lassen sich aus dem Präparat nach der Auflösung in 5-proz. Magnesiumsulfat durch fraktionierte Fällung mittels einer gesättigten Lösung dieses Salzes zwei globulinartige Körper isolieren, von denen der eine, das eigentliche, nunmehr reine Myosin, bei 56° C, der andere dagegen, das Muskulin, bei etwa 47° koaguliert.

Das Muskulin [5]) ist durch seinen niedrigen Koagulationspunkt in den wäßrigen Muskelextrakten verschiedener Tierklassen zuerst von KÜHNE, später auch von DEMANT [6]) und anderen nachgewiesen, denn für die Lösung des Muskulins genügt der geringe Salzgehalt der Muskelflüssigkeit.

Es wird aus seinen Lösungen vollkommen gefällt, wenn man dieselben auf 50 Proz. schwefelsaure Magnesia bringt, während zur Ausscheidung des Myosins 94 Proz. Bittersalz erforderlich sind.

Die Menge des Muskulins ist in den Muskeln der verschiedenen Tiere eine ziemlich konstante und beträgt im Mittel etwa 0,5 Proz. der frischen Muskulatur. Die größte Menge wurde bei Tauben in den Pectoralmuskeln gefunden. Bei alten Tieren ist der Prozentgehalt größer als bei jungen. Arbeit und Ruhezustand scheinen keine wesentlichen Differenzen in seiner Menge zu bewirken. Dagegen verschwindet es fast vollkommen beim Verhungern der Tiere [7]).

Auf die Gerinnung des Muskulins läßt sich die sog. „Wärme-

---

1) Vergl. TH. WEYL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 77.

2) HALLIBURTON, Ueber Muskelplasma, Journal of Physiol., Bd. 8, 1887, S. 132.

3) CHITTENDEN und CUMMINS, Die Natur und chemische Zusammensetzung vom Myosin des Muskelgewebes, Ref. in den Jahresberichten für Tierchemie, Bd. 20, 1891, S. 298.

4) a. a. O.

5) Das Muskulin wird von HALLIBURTON als Paramyosinogen bezeichnet. Doch sind die Versuche, auf Grund deren dieser Name gewählt ist, keineswegs überzeugend.

6) B. DEMANT, Beitrag zur Chemie der Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 3, 1879, S. 241.

7) B. DEMANT, a. a. O.

starre" zurückführen, welche eintritt, wenn man lebensfrische Muskeln auf etwa 47° C erwärmt.

Sättigt man das wäßrige Muskelextrakt, aus welchem durch Eintragen von schwefelsaurer Magnesia das Muskulin und Myosin gefällt wurden, nach dem Filtrieren vollkommen mit Magnesiumsulfat, so scheidet sich von neuem eine globulinartige Substanz ab.

Dieses Myoglobulin koaguliert in seinen salzhaltigen Lösungen bei 63° C. Es ist demnach mit dem Serumglobulin nicht identisch.

In der vom Myoglobulin abfiltrierten Flüssigkeit ist noch ein weiterer Eiweißstoff, nämlich Serumalbumin, gelöst, welches bei 72—75° C koaguliert.

Dieses ist in den Muskeln in reichlicher Menge (im Mittel zu 1,6 Proz.) enthalten. Ferner scheint sein Gehalt in den Muskeln der verschiedenen Tierarten ziemlich konstant und bei weitem nicht solchen Schwankungen ausgesetzt zu sein[1], wie es mit dem Serumalbumin des Blutes der Fall ist.

Im Gegensatz zum Myosin und Muskulin bilden das Myoglobulin und das Serumalbumin die Eiweißstoffe des Muskelserums.

Nach dem Koagulieren sämtlicher Eiweißstoffe des Muskels durch wochenlange Aufbewahrung des fein zerriebenen Gewebes unter absolutem Alkohol, läßt sich in sehr geringer Menge mittels Chloroformwasser von 30—40° C eine Substanz aus dem Gerinnsel extrahieren, welche beim Kochen nicht koaguliert, die Biuretreaktion der Eiweißstoffe giebt und aus der wäßrigen Lösung durch Ammoniumsulfat vollkommen ausgesalzt wird.

Halliburton[2]) bezeichnet diese Substanz als Myoalbumose, weil sie sich wie eine Deuteroalbumose verhalten soll. Indessen verändert sich nach meinen Befunden die durch Salpetersäure oder Essigsäure in der kochsalzhaltigen Lösung hervorgerufene Trübung durchaus nicht beim Erwärmen. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Proteïd, dessen Natur durch die Verarbeitung von mehreren Kilo Muskelfleisch festgestellt werden könnte.

Der Gehalt des Muskels an Nukleïnen ist gering, sie befinden sich wahrscheinlich in den Muskelkernen. Der embryonale Muskel dagegen, dessen Zusammensetzung der einer jungen Zelle näher steht, ist reicher an Nukleïn[3]).

Dagegen ist neuerdings von Siegfried[4]) aus eiweißfrei gemachten Muskelextrakten durch Fällung mittels Eisenchlorid eine offenbar nukleïnartige, in Wasser lösliche, eigentümliche phosphorhaltige Verbindung isoliert worden, die er als „Phosphorfleischsäure" bezeichnet, und welche bei der Muskelthätigkeit verbraucht werden soll. Bei der Spaltung mittels Barytwasser liefert dieser Kör-

1) Vergl. B. Demaut, Ueber das Serumalbumin in den Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 4, 1880, S. 384.

2) Halliburton, a. a. O. Vergl. auch E. Salkowski u. E. Giebke, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1894, No. 48.

3) Vergl. A. Kossel, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 7, 1883, S. 8—11.

4) M. Siegfried, Ueber eine neue stickstoffhaltige Säure der Muskeln, Mitteil. d. Kgl. Sächs. Akad., Juli 1893, sowie „Ueber Fleischsäure", Du Bois' Arch. 1894, S. 401—418. Ferner: Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 28, 1895, No. 5, S. 515.

per neben Phosphorsäure und Zucker eine zu den Peptonen gehörige und „Fleischsäure" genannte Substanz, welche krystallisiert, ebensolche Salze bildet und die Zusammensetzung $C_{10}N_3O_5H_{15}$ besitzt.

Sollten sich die Angaben SIEGFRIED's bestätigen, so wäre in der Fleischsäure zum ersten Mal ein krystallisierendes Pepton dargestellt. Dasselbe ist ferner dadurch interessant, daß es durch Natriumamalgam in eine Aldehydsäure übergeführt wird, welche ammoniakalische Silberlösung kräftig reduziert.

Hier wären auch die Enzyme des Muskels zu erwähnen. Wie bereits früher (vergl. Teil I, S. 103) erörtert wurde, sind besonders das Pepsin und das Ptyalin, neuerdings auch das Invertin [1]), daselbst nachgewiesen.

Daß diese Fermente lediglich als Zymogene in der lebenden Muskelsubstanz enthalten sind und, aus den Verdauungsdrüsen resorbiert, sich auf dem Wege der Ausscheidung befinden, kann keinem Zweifel unterliegen. Die entgegenstehende Anschauung KRUKENBERG's [2]), daß nämlich diese Enzyme auch in solchen Organen selbständig gebildet werden, in denen sie durchaus funktionslos bleiben müssen, scheint mir ungenügend begründet.

Endlich läßt sich aus den eingangs mitgeteilten, scheinbar spontanen Veränderungen des KÜHNE'schen Muskelplasmas die Gegenwart eines Milchsäure bildenden, sowie eines Myosinogen zersetzenden oder Myosin bildenden Enzyms annehmen. Aber der exakte Beweis für die Existenz dieser Fermente ist vorläufig noch zu liefern.

R. LANDSBERGER [3]) sowie F. MEYERHOLD [4]) fanden zwar, daß eine durch lebende Muskeln geleitete Kochsalzlösung nach einigen Stunden saure Reaktion annimmt. Aber es ist keineswegs ausgeschlossen, daß diese Säuerung auf bakterielle Einflüsse zurückzuführen ist, da sie durch Chinolin und ähnliche Antiseptica verhindert wurde.

Vom Myosinferment glaubt HALLIBURTON [5]), daß es in der von ihm dargestellten Myoalbumose enthalten sei. Doch machen seine hierfür beigebrachten Versuche durchaus keinen beweisenden Eindruck.

Nicht alle eiweißartigen Bestandteile des Sarkoplasmaschlauches lassen sich mittels neutraler Lösungsmittel extrahieren. Ein Rest, den DANILEWSKY als „Stromasubstanz" bezeichnet, bleibt zurück. Derselbe ist kein Proteïd, sondern ein einfacher, schwer löslicher Eiweißkörper, welcher durch Behandlung mit verdünnter Kalilauge unter Albuminatbildung in Lösung geht [6]).

---

1) Vgl. TEBB, Journ. of Physiol., Bd. 15, 1893, S. 411—423.

2) W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiologische Vorträge V, 1886, S. 293 (Sep. S. 23).

3) R. LANDSBERGER, Pflüger's Archiv, Bd. 50, 1891, S. 339.

4) F. MEYERHOLD, Ein Beitrag zur Kenntnis der sauren Reaktion des Muskels. Inaugural-Dissertation, Erlangen 1892.

5) HALLIBURTON, Ueber Muskelplasma, Journal of Physiology, Bd. 8, 1887, S. 132. Vgl. übrigens auch die Dorpater Dissertationen (1883) von E. GRUBERT, J. KLEMPTNER und E. KÜGLER.

6) Vgl. J. F. VON HOLMGREN, Studien über die Natur und quantitative Bestimmung des Muskelstromas etc., Ref. in den Jahresb. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 360.

Der lebende Muskel, sowohl der quergestreifte als auch der glatte, besitzt im Ruhezustande bei allen Tieren eine neutrale Reaktion, welche mehr zum Alkalischen hinneigt. Dagegen wird der Muskel deutlich sauer beim spontanen Absterben, und zwar unmittelbar nach dem Eintritt der Totenstarre (vgl. Teil I, S. 17), um erst mit beginnender Fäulnis durch Ammoniakbildung wieder eine alkalische Reaktion anzunehmen. Taucht man dagegen einen lebenden Muskel plötzlich in siedendes Wasser oder in Alkohol, so bleibt die postmortale Säuerung desselben wenigstens zunächst vollkommen aus.

Da ferner die Säurebildung im spontan absterbenden Muskel durch Erwärmung auf Körpertemperatur beschleunigt, durch Temperaturerniedrigung dagegen deutlich gehemmt wird, läßt sich annehmen, daß es sich hierbei um einen Vorgang handelt, welcher in der enzymatischen Spaltung einer noch unbekannten Substanz der Muskelzellen besteht[1]). Die Gegenwart von Sauerstoff ist hierzu nicht erforderlich, denn die Säuerung geht im Vakuum bei der Gegenwart von Wasser, in Oel oder unter Quecksilber mit derselben Schnelligkeit vor sich wie in der atmosphärischen Luft.

Die Natur der gebildeten Säure ist lange bekannt. Besonders LIEBIG[2]), ENGELHARDT[3]), HEINTZ[4]), sowie WISLICENUS[5]) stellten fest, daß es sich im wesentlichen um eine eigentümliche Aethyliden-Milchsäure (CH_3—CH.OH—COOH) handelt, welche von der gewöhnlichen, ihr stereoisomeren Gärungsmilchsäure namentlich insofern abweicht, als sie optisch aktiv und zwar rechtsdrehend ist. Die Milchsäure der Muskelsubstanz ist daher Fleischmilchsäure oder Paraaethylidenmilchsäure genannt worden. Daneben ist allerdings auch etwas Gärungsmilchsäure im Muskel nachgewiesen[6]).

Die Menge der Milchsäure im totenstarren Muskel beträgt etwa 0,1 bis 1,0 Proz.[7]).

---

1) Vgl. hierüber: DU BOIS-REYMOND, Berichte der Berliner Akademie 1859, S. 288 sowie: Gesammelte Abhandlungen II, 1877, S. 3. Ferner: R. HEIDENHAIN, Mechanische Leistung, Wärmeentwickelung und Stoffumsatz bei der Muskelthätigkeit, Leipzig 1864, S. 153 u. ff. Die von den bisherigen Erfahrungen abweichenden Resultate A. HEFFTER's (Arch. f. experiment. Path. und Pharmak., Bd. 31, 1893, S. 225), nach denen der lebende ruhende Muskel sauer reagieren soll, sind durch F. RÖHMANN bereits widerlegt worden (Pflüger's Arch., Bd. 55, 1894, S. 589).

2) LIEBIG, Annalen d. Chemie u. Pharm., Bd. 62, 1847, S. 326.

3) ENGELHARDT, ebendas., Bd. 65, 1848, S. 359.

4) HEINTZ, Poggendorf's Annal., Bd. 75, S. 391.

5) WISLICENUS, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 167, 1873, S. 302.

6) HEINTZ, Annal. d. Chemie u. Pharm., Bd. 157, 1871, S. 320. WISLICENUS, ebendas. Bd. 167, 1873. Nach M. SIEGFRIED, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellschaft, Bd. 22, 1889, S. 2711 enthalten die aus den Muskeln dargestellten milchsauren Zinksalze auch das Zinksalz der Acetylmilchsäure. Dieselbe ist aber in den Muskeln nicht präformiert, sondern soll daselbst vorhandener Essigsäure ihre Entstehung verdanken, indem sich Zinklaktat und Zinkacetat beim Kochen ihrer Lösungen zu acetylmilchsaurem Zink umsetzen.

7) Vgl. besonders R. BÖHM, Pflüger's Arch., Bd. 23, 1880, S. 44, und B. DEMANT, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 3, 1879, S. 381.

Die beiden im Muskel vorkommenden Aethylidenmilchsäuren sind sirupöse Flüssigkeiten und wie in Wasser und Alkohol, so auch in Aether ziemlich löslich. Mit Wasserdämpfen sind sie etwas flüchtig. Sie unterscheiden sich, außer durch ihr optisches Verhalten, namentlich auch durch die Eigenschaften ihrer in Drusen mikroskopischer Prismen krystallisierenden Zinksalze.

Das fleischmilchsaure Zink zeigt linksseitige Drehung, ist in Alkohol, wenn auch gerade nicht leicht (1 : 1100) löslich und krystallisiert mit 2 Molekülen Krystallwasser, welche bei 105° entweichen. Bei dieser Temperatur muß also das Salz genau 12,9 Proz. seines Gewichtes verlieren.

Das gärungsmilchsaure Zink dagegen ist wie die Gärungsmilchsäure selbst optisch inaktiv, löst sich nicht in Alkohol und krystallisiert mit 3 Molekülen Wasser, welche, bei 105° zum Entweichen gebracht, einen Gewichtsverlust des Salzes von 18,18 Proz. bedingen. Auch über Schwefelsäure im Exsiccator stehend verliert das gärungsmilchsaure Zink sein gesamtes Krystallwasser im Verlaufe von etwa 14 Tagen, was beim fleischmilchsauren Zink nur zum geringsten Teile der Fall ist [1]).

Die Gärungsmilchsäure ist offenbar ein äquimolekulares Gemisch von Rechts- und Linksmilchsäure. Denn Penicillium glaucum, auf der inaktiven Gärungsmilchsäure gezüchtet, führt diese allmählich in aktive Fleischmilchsäure über, indem die Pilze die linksdrehende Modifikation der Säure verzehren [2]). Auch durch fraktionierte Krystallitation des Strychninsalzes der inaktiven Milchsäure ist es gelungen, dieselbe in eine rechts und links drehende Modifikation zu spalten [3]).

Zur Darstellung und quantitativen Bestimmung der Milchsäure aus Muskelsubstanz [4]) wird das zerkleinerte Fleisch mit kaltem Wasser mehrmals extrahiert und ausgepreßt, das mit verdünnter Schwefelsäure schwach angesäuerte Extrakt durch Kochen und Filtrieren von Eiweißstoffen befreit, mit Barytwasser versetzt, solange noch ein Niederschlag erfolgt, und nach dem Ausfällen des überschüssigen Baryts durch einen Kohlensäurestrom zum dünnen Sirup eingedunstet bei zuletzt mäßiger Temperatur (nicht über 70° C), um Braunfärbung zu vermeiden. Der Sirup ist mindestens mit dem 10-fachen Vo-

---

1) Vgl. H. Schwiening, Ueber fermentative Prozesse in den Organen etc., Inaugural-Dissertation, Berlin 1893, S. 20, wo sich die übrige Litteratur hierüber findet.

2) R. Maly, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 1567. Auch aus Rohr- oder Traubenzucker entsteht durch gewisse Bakterien optisch aktive Milchsäure. Vgl. hierüber Schardinger, Monatshefte für Chemie, Bd. 11, 1890, S. 545, sowie Nencki und Sieber, Monatshefte für Chemie, Bd. 10, 1889, S. 532.

3) Vgl. Purdie und Walker, Journ. of the Chemical Soc., Bd. 61, 1892, S. 754.

4) Vgl. Hoppe-Seyler und Thierfelder, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 44 u. ff. Ueber die Brauchbarkeit dieser Methode zur quantitativen Bestimmung der Milchsäure vergl. Araki, Zeitschrift für physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 339.

lumen absoluten Alkohols zu mischen und die Flüssigkeit von dem nach einigem Stehen entstandenen Niederschlag abzufiltrieren. Den Alkohol verdampft man nunmehr bei mäßiger Wärme auf dem Wasserbade. Nach dem Erkalten wird zum rückständigen dicklichen Sirup nach dem Vorschlage von DRECHSEL ungefähr das gleiche Volumen mäßig verdünnter Phosphorsäure hinzugefügt, welche nur die Milchsäure, nicht aber die Salzsäure und die Schwefelsäure aus ihren Verbindungen in Freiheit setzt, diese Mischung in eine große Flasche gebracht und darin mit großen Mengen Aether geschüttelt, welche die Milchsäuren bei häufiger Erneuerung des Extraktionsmittels allmählich vollständig aufnehmen.

Den Aether destilliert man ab und kocht den Rückstand einige Zeit mit Wasser und überschüssigem Zinkkarbonat. Wird nunmehr die heiß filtrierte Flüssigkeit auf ein kleines Volumen eingedampft und in der Kälte stehen gelassen, so krystallisieren die milchsauren Zinksalze, namentlich bei Zusatz von wenig Alkohol ziemlich vollkommen heraus. Durch Behandlung mit absolutem Alkohol werden die Zinksalze der Fleischmilchsäure und Gärungsmilchsäure voneinander getrennt.

Aus den in heißem Wasser gelösten Zinksalzen können endlich nach Ausfällung des Zinks mittels Schwefelwasserstoffes und durch Verdampfen der wäßrigen Filtrate bei 70° C die Milchsäuren als solche erhalten werden.

Durch die Einwirkung von freier Milchsäure auf das Dikaliumphosphat des normalen lebenden Muskels wird aus letzterem Monokaliumphosphat gebildet werden müssen, welches somit ebenfalls für die Reaktion des toten Muskels in Betracht kommt. Dagegen ist die von einigen Forschern [1]) geäußerte Anschauung, daß die saure Reaktion der Muskelsubstanz nur auf der Gegenwart des Monokaliumphosphats beruhe, sicherlich unbegründet.

Als Muttersubstanz der beim Absterben des Muskels auftretenden Fleischmilchsäure wurde früher allgemein das Glykogen angesprochen, indem eine Spaltung desselben in Milchsäure nahe zu liegen schien [2]). Indessen ist nunmehr als sicher anzunehmen, daß das Glykogen nicht als die Quelle der Milchsäure im absterbenden Muskel betrachtet werden kann.

Zunächst hat R. BÖHM [3]) festgestellt, daß die beim Absterben des Muskels entstehende Milchsäuremenge in gar keinem Verhältnis steht zu der in ihm vorhandenen Glykogenmenge. Das Fleisch einer Hungerkatze, welches im frischen Zustande nur 0,036 Proz. Glykogen aufwies, enthielt im starren Zustande 0,56 Proz. Milchsäure, genau

1) Vergl. VALENCIENNES und FREMY, Compt. rend., Bd. 41, 1855, S. 736. ASTASCHEWSKY, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 4, 1880, S. 397.

2) Diese Ansicht wird neuerdings wieder von ARAKI vertreten. Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 15, 1891, S. 336.

3) R. BÖHM, Ueber das Verhalten des Glykogens und der Milchsäure im Muskelfleisch mit besonderer Berücksichtigung der Totenstarre. Pflüger's Arch., Bd. 23, 1880, S. 44, und Bd. 46, 1889, S. 265. Diese Angaben sind in neuerer Zeit bestätigt durch MONARI, Arch. de Biolog. ital., Bd. 13, 1890, S. 15, sowie durch F. MEYERHOLD, Ein Beitrag zur Kenntnis der sauren Reaktion des Muskels, Inaug.-Diss. Erlangen, 1892.

so viel wie das einer anderen gutgefütterten Katze, in welcher 20 mal so viel Glykogen, nämlich 0,71 Proz. enthalten war. Deshalb hält Böhm gewisse Eiweißstoffe des Muskels für die ausschließliche Quelle der bei der Starre auftretenden Milchsäure.

Ferner hat Demant [1]) nachgewiesen, daß in vollkommen glykogenfreien Pectoralmuskeln von Tauben, welche 8 Tage gehungert hatten, beim Absterben reichlich Milchsäure gebildet wurde. Hieraus zieht Demant mit großer Bestimmtheit den Schluß, daß bei der Entstehung der Milchsäure in den Muskeln die Eiweißstoffe wenigstens in dem Zustande der Inanition beteiligt sind.

Die beim Absterben eines bestimmten, dem Kreislauf entzogenen Muskels entstehende Milchsäuremenge geht über ein gewisses Maximum nicht hinaus [2]). Dies ergiebt sich aus dem Befunde, daß die Quantität der gebildeten Säure dieselbe bleibt, gleichviel ob man die Säuerung rasch bei Körpertemperatur oder langsamer bei niederer Temperatur verlaufen läßt. Selbst durch gleichzeitiges Tetanisieren des isolierten Muskels kann die bei seinem Absterben sich bildende Säuremenge nicht vermehrt werden. Dies bezieht sich indessen nur auf die gleichnamigen Muskeln desselben Tieres. Verschiedenartige Muskeln zeigen auch ein verschiedenes Säurebildungsvermögen. So findet man beim Kaninchen konstant mehr Säure in den Muskeln des Rückens als in denen der Schenkel.

Tetanisiert man dagegen einen lebenden Muskel ausgiebig bei erhaltener Cirkulation, um ihn unmittelbar darauf aus dem Körper zu isolieren, so findet man sein Säurebildungsvermögen während des Absterbens geringer als dasjenige des entsprechenden geruhten Muskels der anderen Körperhälfte. Es muß also während des Tetanus des lebenden Muskels seine acidogene Substanz zum Teil wenigstens verbraucht worden sein.

Dieser Befund läßt schon vermuten, daß die Milchsäurebildung nicht lediglich im absterbenden Muskel zustande kommt. In der That findet dieser Vorgang auch im lebenden Muskel fortwährend, besonders zur Zeit seiner Thätigkeit, statt. Daß im ruhenden Muskel Milchsäure gebildet wird, haben Zillessen [3]), sowie M. von Frey [4]) nachgewiesen,

Letzterer durchblutete während 3 Stunden den von den Eingeweiden befreiten Hinterteil eines Hundes, indem der Blutstrom in die Aorta ein- und aus der V. cava wieder heraustrat. Die Milchsäure des zum Versuch benutzten Blutes wurde vor und nach der Durchblutung bestimmt. Es ergab sich eine Zunahme, auf die gesamte Blutmenge berechnet, um 1,48 g des lufttrockenen Zinklaktats.

---

1) B. Demant, Zur Kenntnis der Extraktionsstoffe der Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 3, 1879, S. 388.

2) Vergl. hierüber J. Ranke, Tetanus, eine physiol. Studie, Leipzig 1865, S. 142 u. folg. Ferner: R. Landsberger, Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891, S. 339.

3) Vergl. Teil I, S. 256.

4) M. von Frey, Versuche über die Stoffwechsel des Muskels, Du Bois' Arch., 1885, S. 557. Vergl. ferner Landsberger, Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891, S. 339, sowie F. Meyerhold, Ein Beitrag zur Kenntnis der sauren Reaktion des Muskels, Inaug.-Diss. Erlangen, 1892.

Dieser Vorgang der Milchsäurebildung scheint sich bei der Thätigkeit zu steigern, doch geht infolgedessen die neutrale Reaktion des normalen Muskels, welcher dem Kreislauf nicht entzogen ist, nur bei einer erschöpfenden Thätigkeit, wie sie durch die Strychninkrämpfe erreichbar ist, in eine saure über [1]). Durch einfaches Tetanisieren vermag man keine Säuerung der Körpermuskulatur im lebenden Tier zu bewirken. Zwar wird offenbar auch unter diesen Umständen wie bei jeder Kontraktion im gesteigerten Maße Milchsäure gebildet, aber nicht mehr, als das stets erneute alkalische Blut abzusättigen und fortzuführen vermag [2]). Dies zeigt hiernach in der That einen vermehrten Gehalt an milchsauren Salzen [3]).

Schaltet man dagegen einen Muskel vom Kreislauf aus, so gelingt es auch in diesem, durch einfaches Tetanisieren eine Säuerung [4]) sowie eine Vermehrung der Milchsäure festzustellen. Unter diesen Umständen fanden sowohl MARCUSE [5]) als auch WERTHER [6]) im isolierten und tetanisierten Froschmuskel bedeutend mehr Milchsäure als in den entsprechenden Muskeln der ungereizten Seite.

Zerschneidet man ferner bei einem Kaninchen den Nervus ischiadicus der einen Seite, vergiftet dasselbe mit Strychnin, schneidet unmittelbar nach oder besser noch während der letzten Krampfanfälle die Wadenmuskeln beider Seiten aus, so findet man die ruhenden neutral, die tetanischen aufs entschiedenste sauer [7]). Neuerdings ist es GOTSCHLICH [8]) sogar gelungen, durch elektrische Reizung von so geringer Intensität, daß sie keinerlei sichtbare Kontraktion hervorzubringen imstande war, dennoch eine nachweisbare Säuerung isolierter Froschmuskeln zu beobachten.

---

1) Vergl. DU BOIS-REYMOND, Ber. der Berliner Akademie, 1859, S. 288.

2) Hieraus erklären sich die negativen Befunde in dieser Richtung von ASTASCHEWSKY, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 4, 1880, S. 397, J. WARREN, Pflüger's Arch., Bd. 24, 1881, S. 391. Die Schlüsse, welche R. BLOME aus seinen Versuchen zieht, scheinen nicht gerechtfertigt. Vergl. Arch. f. experiment. Pathologie und Pharm., Bd. 28, 1891, S. 113. W. COHNSTEIN hat zwar behauptet, daß nach dem Tetanisieren von Kaninchen, sowie nach angestrengter Muskelarbeit von Hunden, welche in einem Tretrade liefen, die Blutalkalescenz dieser Tiere nachweisbar herabgesetzt sei. Doch ist die Bestimmung der Alkalescenz des Blutes durch die äußerst mangelhafte Titriermethode ermittelt worden, so daß diese Angaben vorläufig wenigstens keine Beachtung verdienen. Vergl. COHNSTEIN, Ueber die Aenderung der Alkalescenz durch Muskelarbeit, Virchow's Arch., Bd. 130, 1892, S. 332.

3) P. SPIRO, Beiträge zur Physiologie der Milchsäure, Zeitschr. für physiol. Chemie, Bd. 1, 1877, S. 115—117.

4) Vergl. namentlich auch RÖHMANN, Ueber die Reaktion der quergestreiften Muskeln, Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891, S. 84.

5) W. MARCUSE, Ueber die Bildung von Milchsäure bei der Thätigkeit des Muskels etc., Pflüger's Arch., Bd. 39, 1886, S. 425.

6) M. WERTHER, ebendas., Bd. 46, 1889, S. 63.

7) DU BOIS-REYMOND, a. a. O., S. 31.

8) E. GOTSCHLICH, Beiträge zur Kenntnis der Säurebildung und des Stoffumsatzes im Muskel, Pflüger's Arch., Bd. 56, 1894, S. 363.

Nach H. DRESER[1]) läßt sich diese Thatsache auch in anderer Weise demonstrieren:

Injiziert man Fröschen im Verlauf von 12 Stunden 2—3 mal je eine PRAVAZ'sche Spritze 5-proz. Säurefuchsin, das relativ unschädlich ist, unter die Haut, so wird ihre Körpermuskulatur hinreichend mit dem Farbstoff beladen, welcher sich in den Lymphspalten zwischen den Muskelfasern befindet. Die ruhenden Muskeln zeigen dann wegen ihrer Alkalescenz keine oder höchstens nur eine schwache Rosafärbung. Reizt man aber nach Aufhebung der Cirkulation, wodurch die Neutralisation der im thätigen Muskel sich bildenden Säure vermieden wird, den Nervus ischiadicus einer Seite intermittierend tetanisch während 10—15 Minuten, so erfolgt eine lebhafte Rötung des gereizten Schenkels, welche als Beweis für die Säurebildung im thätigen Muskel angesehen werden muß.

Daß die völlig frischen Muskeln des zu Tode gehetzten Wildes sauer reagieren, scheint bereits BERZELIUS nachgewiesen zu haben[2]).

Von erheblichem Interesse für diese Frage ist endlich der Befund von KÜHNE[3]), daß lediglich der Herzmuskel, welcher ja fortwährend arbeitet, stets eine sehr schwach saure Reaktion erkennen läßt.

Geht bei der Thätigkeit des Muskels für Alkohol unlösliches Material in Milchsäure über, so wird hiermit auch eine relative Vermehrung der in Alkohol löslichen Bestandteile des Muskels zu erwarten sein. Dies ist in der That der Fall.

HELMHOLTZ[4]) wog die Rückstände wäßriger, sowie alkoholischer Auszüge von frischen geruhten und von durch Tetanisieren stark angestrengten Muskeln des Frosches und der Taube. Stets war nach dem Tetanisieren die Trockensubstanz des wäßrigen Extraktes vermindert, dagegen die des alkoholischen vermehrt.

Der Vorgang der Milchsäurebildung im thätigen Muskel wird von einigen Forschern mit der entsprechenden Erscheinung in der absterbenden Muskelsubstanz für identisch gehalten.

So ist SALOMON[5]) geneigt, den bedeutenden Milchsäuregehalt des Leichenblutes gegenüber den auffallend geringen Milchsäuremengen des frisch aus der Ader gelassenen Blutes aus einer „postmortalen Anhäufung" der Milchsäure zu erklären, die während des Lebens im Muskel gebildet, aber sofort weiter oxydiert werde und erst nach dem Tode Gelegenheit fände, sich anzusammeln.

Bestimmter hat sich SALKOWKI[6]) in dieser Frage ausgesprochen.

---

1) H. DRESER, Ein Vorlesungsversuch betreffend die Säurebildung bei der Muskelthätigkeit, Centralblatt f. Physiologie, Bd. I, 1887, S. 195.

2) Siehe C. G. LEHMANN, Lehrb. der physiol. Chemie, Leipzig 1850, S. 103.

3) Vergl. hierüber DU BOIS-REYMOND a. a. O. Diese Angabe ist bestätigt von C. VOIT, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 4, 1868, S. 77.

4) HELMHOLTZ, Arch. f. Anatomie u. Physiologie, 1845, S. 72. Vergl. auch J. RANKE, Tetanus, Leipzig 1865, S. 121, sowie NIGETIET und HEPNER, Pflüger's Arch., Bd. 3, 1870, S. 574.

5) G. SALOMON, Ueber die Verbreitung und Entstehung von Hypoxanthin und Milchsäure im tierischen Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 2, 1878, S. 68 u. 95.

6) E. SALKOWSKI, Ueber Autodigestion der Organe, Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 17, 1890, Suppl. S. 21 (Sep.).

Nach ihm „bildet der Muskel nicht Milchsäure, weil er stirbt, sondern weil er lebt, und bildet sie nur, so lange er lebt: das Absterben setzt der weiteren Milchsäurebildung eine Grenze. Die Bildung von Milchsäure wäre demnach kein Absterbephänomen, sondern ein Lebensphänomen. Diese Anschauung hebt die Paradoxie auf, die darin liegt, daß ein und dieselbe Säure einerseits bei gesteigerter Leistung gebildet wird, andererseits beim Tode."

Im übrigen hält SALKOWSKI die Bildung der Milchsäure in keinem Falle für einen enzymatischen Vorgang, sondern für eine Wirkung des lebenden Protoplasmas.

Er gelangt zu dieser Anschauung durch die Beobachtung, daß mit Chloroformwasser digerierte frische Muskeln keine Milchsäure bilden.

Hiergegen ist zu bemerken, daß nicht jedes Enzym gegen die Einwirkung des Chloroformwassers resistent zu sein braucht. Ferner kommt aber auch die fragliche Milchsäurebildung in dem nach KÜHNE oder HALLIBURTON dargestellten Muskelplasma zustande. Dieses als lebend zu betrachten, ist doch nicht angängig [1]). Entweder entsteht hier die Milchsäure auf enzymatischem Wege, oder allenfalls durch den spontanen Zerfall gewisser sehr labiler Atomgruppen.

Daß als Quelle auch dieser Milchsäure, welche im lebenden Muskel, besonders bei dessen Thätigkeit, auftritt, nach den Untersuchungen von MINKOWSKI [2]) gewisse Eiweißstoffe beteiligt sind, ist früher ausführlich besprochen worden (vgl. Teil I, S. 254 u. folg.). Hier mag noch angefügt werden, daß nach Phosphor- oder Arsenvergiftung, welche neben einer Herabsetzung der Oxydationsenergie einen stark gesteigerten Zerfall des Organeiweißes zur Folge haben [3]), Milchsäure in vermehrter Menge im Blute kreist [4]), so daß dieselbe in den Harn übertritt. Auch diese Beobachtung scheint für die Ansicht zu sprechen, daß die Milchsäure des lebenden Muskels, wenigstens zum Teil, ein Eiweißabkömmling ist.

Neben der Milchsäure entstehen bei der Thätigkeit des Muskels noch andere, und zwar stark reduzierende Substanzen, welche sich regelmäßig im tetanisierten Säugetier- und Froschmuskel nachweisen lassen, dagegen im ausgeruhten Muskel gänzlich fehlen. Diese Verbindungen unbekannter Natur sind in Alkohol löslich und vermögen, in Wasser übergeführt, Nitrate zu Nitriten sowie Indigo zu reduzieren [5]).

Diese Desoxydation des Indigo läßt sich nach GSCHEIDLEN durch

1) Vergl. hiergegen die Anschauung von GOTSCHLICH, Pflüger's Arch., Bd. 56, 1894, S. 382.

2) Vergl. namentlich auch MINKOWSKI, Ueber die Ursache der Milchsäureausscheidung nach Leberexstirpation, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 31, 1893, S. 214.

3) H. MEYER, Ueber die Wirkung des Phosphors auf den tierischen Organismus, ebendas., Bd. 14, 1881, S. 340.

4) ARAKI, Beiträge zur Kenntnis der Einwirkung von Phosphor und von arseniger Säure auf den tierischen Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1895, S. 311.

5) Vergl. P. GRÜTZNER, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 254, sowie besonders GSCHEIDLEN, ebendas., Bd. 8, 1874, S. 515. DANILEWSKY, Centralbl. f. d. medizin. Wissensch., 1874, S. 721.

folgende Versuchsanordnung demonstrieren: Füllt man kleine Cylinder von geringem Durchmesser mit abgestumpfter Indigolösung zur Hälfte an, bringt dann in eines derselben in wenig Wasser zerriebene thätig gewesene Muskeln, in das andere die nämliche Menge ebenso behandelter unthätiger Muskeln, gießt dann Indigolösung bis zum Rande nach und verschließt die beiden Cylinderchen gut, so sind in 10—20 Minuten die Schichten, welche den thätig gewesenen Muskelbrei umgeben, entfärbt, während in dem Cylinderchen mit dem unthätigen Muskelbrei selbst nach vielen Stunden noch keine Veränderung der Farbe eingetreten ist. Eine solche macht sich erst mit dem Eintritt der Fäulnis bemerkbar.

Endlich hat TH. WEYL [1]) gezeigt, daß im Kaninchenmuskel, welcher bei erhaltener Cirkulation stark tetanisiert wird, auch die anorganische Phosphorsäure auf der gereizten Seite deutlich zunimmt. Er bringt diesen Befund mit der gleichzeitig festgestellten Abnahme der Lecithine des Muskels in Zusammenhang.

Die chemischen Umsetzungen im Muskel, welche während seiner Thätigkeit stattfinden, sind keineswegs vollständig bekannt.

Wie schon früher ausgeführt wurde, halten wir vorläufig daran fest, daß als Kraftquelle für die Muskelthätigkeit, wenigstens in erster Linie, stickstofffreies Material, speciell der Traubenzucker, zur Verwendung gelangt [2]).

Das konstante Auftreten der Milchsäure im thätigen Muskel könnte die Vermutung entstehen lassen, daß in der Bildung und weiteren Zersetzung dieser Säure die fragliche Energieentwickelung zu suchen ist. Von einigen Forschern ist denn auch in der That die saure Reaktion des Muskels als ein Maß seines Stoffumsatzes aufgefaßt worden [3]).

Nimmt man aber an, daß die bei der Thätigkeit auftretende Milchsäure in gleicher Weise, wie dies für den absterbenden Muskel nachgewiesen ist, lediglich aus einer Spaltung des Organeiweißes hervorgeht, so hätte allerdings die Auffassung derselben als Energiequelle wenig für sich. Denn das Organeiweiß gerät nach den geläufigen Anschauungen bei der Muskelthätigkeit zwar in vermehrten Umsatz, doch kommen seine Spaltungsprodukte für die eigentliche Kraftleistung nicht in Betracht (vergl. Teil I, S. 300).

Indessen ist es immerhin möglich, daß die bei der Muskelthätigkeit entstehende Milchsäure nicht nur aus Eiweiß, sondern zum Teil auch aus Glykogen bezw. Traubenzucker hervorgeht [4]), womit ihre Auffassung als Energiequelle gerechtfertigt wäre.

Im übrigen mag noch einmal daran erinnert werden, daß die

---

1) TH. WEYL und H. ZEITLER, Ueber die saure Reaktion des thätigen Muskels und über die Rolle der Phosphorsäure beim Muskeltetanus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 557.

2) Vergl. Teil I, S. 299—302.

3) Vergl. besonders E. GOTSCHLICH, Beiträge zur Kenntnis der Säurebildung und des Stoffumsatzes im Muskel, Pflüger's Arch., Bd. 56, 1894, S. 355.

4) Diese Anschauung scheint neuerdings von ARAKI vertreten zu werden. Vgl. dessen Abhandlungen in der Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 16, 17 und besonders Bd. 19, S. 464 u. ff.

Kohlehydrate im Organismus vielleicht doch in ganz anderer Weise als in Milchsäure zerfallen (vergl. Teil I, S. 268).

Die Farbe der Muskelsubstanz, sowohl der quergestreiften, als auch der glatten, ist bei den Wirbeltieren eine eigentümliche und zwar entweder mehr blaß oder dunkelrot. Bei manchen Tieren ist die Farbendifferenz der verschiedenen Muskeln besonders auffallend.

So sind beim domesticierten Kaninchen die meisten Muskeln, namentlich diejenigen der Extremitäten und des Bauches, farblos oder sie erscheinen auch leicht gelblich gefärbt. Dagegen sind einige, z. B. der Semitendinosus der linken Extremität und ferner das Zwerchfell, ganz rot.

Wie zuerst wohl RANVIER [1]) und eine Reihe von Forschern nach ihm betont haben, ist die Rotfärbung der Muskelfaser ein Produkt ihrer Thätigkeit. Sie soll sich überall da vorfinden, wo eine bedeutendere Leistung und demnach auch ein regerer Stoffwechsel statthat. Deshalb werden bei allen Tieren diejenigen Muskeln, welche sich fortwährend kontrahieren, wie die unermüdliche Muskulatur des Zwerchfelles und des Herzens, tief rot gefunden, was bis zu einem gewissen Grade auch bei den Kaumuskeln, ferner bei den Muskeln des äußeren Auges und des Mastdarmes zutrifft, während andererseits diejenigen Muskeln eine hellere Farbe zeigen, welche meist im Ruhezustand verharren und leicht ermüden, wiewohl sie oft sich schneller als die roten Muskeln zu kontrahieren vermögen. Es hat sich ferner noch gezeigt, daß die roten Muskeln fast durchgehend reicher an Sarkoplasma sind als die hellen [2]).

In der That lassen sich für die Auffassung RANVIER's eine Reihe von Belegen beibringen.

Der rote Semitendinosus der hinteren Extremität ist beim Kaninchen fast in beständiger Kontraktion und besitzt nicht, wie die übrigen Muskeln, einen Wechsel zwischen Arbeit und Ruhe. Es erklärt sich dies aus der Gewohnheit dieser Tiere, stets eine hockende Stellung einzunehmen, wobei dem Semitendinosus vermöge seiner Lage ein hervorragender Anteil an der Beugung des Oberarms zukommt.

Genau wie beim Kaninchen gestaltet sich der in Rede stehende Farbenunterschied des Semitendinosus gegenüber den anderen Vorderarmmuskeln bei dem unter ähnlichen Bedingungen lebenden Meerschweinchen, während er bei den wilden Nagetieren, also dem Hasen, dem Eichhörnchen, der Ratte und der Maus, nicht so auffallend hervortritt [3]).

Einen weiteren Beweis liefert die in ihrer Färbung stark differierende Muskulatur der Vögel. Während bei den ausgeprägten

---

1) RANVIER, Arch. de Physiolog. (BROWN-SÉQUARD) 1873 u. 1874. Traité technique d'histologie, Paris 1875, p. 466. Vgl. ferner GRÜTZNER, Zur Anatomie und Physiologie der quergestreiften Muskeln. Recueil zoologique Suisse, Bd. 1, 1884, S. 665.

2) PH. KNOLL, Ueber protoplasmaarme und protoplasmareiche Muskulatur, Denkschr. d. Wiener Akad., Bd. 58, 1891, S. 633.

3) Vgl. hierüber E. MEYER, Ueber rohe und blasse quergestreifte Muskeln. Arch. f. Anatomie und Physiologie, 1875, S. 223 u. 232.

Flugvögeln die stets regen Brustmuskeln dunkelrot sind [1]), erscheinen dieselben Muskeln bei den nur selten oder gar nicht fliegenden Hühnern ungefärbt. Andererseits zeigt gerade bei den Hühnern die hier vorwiegend thätige Schenkelmuskulatur eine dunkle Färbung. Ebenso tingiert findet man bei allen Vögeln die Magenmuskulatur, welche dauernd eine bedeutende Arbeit zu leisten hat. Wie bei den Flugvögeln, so sind auch bei den Fledermäusen die Flugmuskeln tief dunkelrot. Ferner sieht man bei demselben Individuum mit erhöhter Kraftleistung eine tiefere Färbung der Muskulatur eintreten, wofür die fast farblosen Muskeln der Kälber gegenüber den dunkleren der erwachsenen Rinder ein Beispiel bilden [2]).

Ebenso wird erst bei den älteren Kaninchen, offenbar durch den stärkeren Gebrauch, der Semitendinosus auffallend dunkler als die übrige Muskulatur der Extremitäten [3]).

Während die Muskulatur der höheren Wirbeltiere ganz im allgemeinen doch eine mehr oder weniger rote Färbung zeigt, sind bei den niederen Wirbeltieren und bei den Wirbellosen blasse Muskeln vorherrschend, während dunkler gefärbte zu den Ausnahmen gehören. Gerade die isoliert vorkommenden dunklen Muskelbänder der Wirbellosen lassen sich zur Stütze der Ranvier'schen Auffassung vorzüglich verwenden, weil es sich hier durchaus um Muskeln handelt, welche in Bezug auf Kraft und Ausdauer bedeutenden Anforderungen genügen müssen.

Unter den Fischen zeigen sich namentlich in der Familie der Rochen zwischen der Muskulatur der Seitenlinie unter weißen Muskelfasern einzelne rote Bündel, welche auch durch ihre träge Kontraktionsweise bei künstlicher Reizung von den flinken und plötzlich reagierenden blassen Muskeln auffallend abweichen [4]).

Ranvier sucht den Grund dieser Verschiedenheit darin, daß beide Muskelarten eine voneinander differierende Bestimmung haben. Die blassen Muskeln mit ihrer plötzlichen Kontraktion sind nach ihm vorzüglich Muskeln für die Aenderung der Schwimmrichtung, die roten mit ihrer trägeren, aber beharrlichen Kontraktionsweise dienten dagegen zur Erhaltung und Regulierung des Gleichgewichts.

Diese Auffassung Ranvier's scheint in der That zutreffend, und dürften die Einwände W. Krukenberg's [5]), welcher anatomische Bedenken hiergegen geltend macht, kaum in Betracht kommen. Hierher gehört auch die Thatsache, daß bei gewissen Gastropoden (Buccinum [6]), Limnaeus, Paludina, Littorina, Aplysia, Patella und Chiton) nur die Muskeln des Kauapparates und des Pharynx rot gefunden werden [7]).

1) Grützner, a. a. O. S. 683.

2) Richet, Physiol. des muscles et des nerfs, Paris 1882, S. 295. Ph. Knoll, Ueber helle und trübe Muskulatur, Wiener Ak. Ber., Bd. 98, 1889, S. 6.

3) W. Krause, Allgemeine und mikroskopische Anatomie, Hannover 1876, S. 80.

4) Vgl. Ranvier, a. a. O.

5) W. Krukenberg, Vergleichend-physiologische Vorträge, V, 1886, S. 299 (Sep. S. 29).

6) Lebert, Ann. d. sc. natur., Bd. 13, 1850, S. 170.

7) Ray Lankester, Pflüger's Arch., Bd. 4, 1871, S. 315, u. Proc. Roy. Soc., Bd. 21, 1872, S. 72 u. 76.

Weiter sind die Brustmuskeln aller gut fliegenden Insekten gelblich-braun [1]).

Schon ältere Forscher (Henle 1841, Kölliker 1850) hatten angenommen, daß der Farbstoff der roten Muskeln mit Hämoglobin identisch sei, welches nicht etwa den Blutgefäßen des Muskels entstamme, sondern der Muskelsubstanz als solcher angehöre.

Doch gelang es erst W. Kühne [2]), hierfür den Beweis zu erbringen, indem er Muskeln so lange durchspülte, bis sie vollkommen blutfrei waren. Hierbei verloren sie ihre dunkle Farbe nicht, vielmehr ließ sich auch dann noch in dünnen Muskeln, z. B. dem Zwerchfell, spektroskopisch Hämoglobin nachweisen, aus welchem schließlich auch Häminkrystalle dargestellt werden konnten. Kühne sprach zugleich die Ansicht aus, daß dem Muskelhämoglobin wahrscheinlich eine Rolle bei den Oxydationsprozessen der kontraktilen Substanz zukomme. Mit Rücksicht darauf, daß die roten Muskeln im allgemeinen auch reich an Sarkoplasma sind, und die Massenentwickelung des letzteren mit der Kraft und der Ausdauer der Muskeln zusammenhänge, gewinnt die Ansicht von Kühne an Wahrscheinlichkeit.

Auch bei den niederen Tieren ist die Färbung der dunklen Muskeln im wesentlichen durch Hämoglobin bedingt, obgleich dieser Farbstoff in der Säftemasse der Wirbellosen zum Teil fehlt. So wies Ray Lankester [3]) Hämoglobin in den Kaumuskeln verschiedener Mollusken spektroskopisch nach (vergl. oben).

Ferner fand Mac Munn [4]), daß die Muskeln von Mollusken, Echinodermen, Arthropoden, von Würmern, aber auch von Reptilien, Amphibien, Fischen, Vögeln und Säugetieren verschiedene Absorptionsspectra hervortreten lassen, welche er ebenso vielen besonderen Muskelfarbstoffen (Myohämatinen) zuschrieb. Ludwig Levy hat indessen unter der Leitung von Hoppe-Seyler [5]) nachgewiesen, daß die Myohämatine Mac Munn's keine eigentümlichen Farbstoffe sind, sondern nur als Zersetzungsprodukte des Muskel-Hämoglobins gelten dürfen, welches ursprünglich in allen diesen verschiedenartigen Muskeln enthalten ist. Durch die bald nach dem Tode der Tiere eintretende Fäulnis wird das Hämoglobin in Eiweiß und Hämatin gespalten. Letzteres unterliegt dann einer Reduktion und Umwandlung zu Hämochromogen. Damit aber die beiden Vorgänge der Spaltung und der Reduktion ungestört verlaufen können, darf die Fäulnis keine zu stürmische sein. Dies wird erreicht, wenn die Fäulnis durch Aufgießen von Aether oder durch Kochsalz nicht aufgehoben, sondern nur verlangsamt wird, wie dies nachweislich bei den Versuchen von

---

1) Leydig, Lehrb. d. Histologie, Frankf. 1857, S. 137.

2) W. Kühne, Ueber den Farbstoff der Muskeln, Virchow's Arch., Bd. 33, 1865, S. 79.

3) Ray Lankester, Ueber das Vorkommen von Hämoglobin in den Muskeln der Mollusken und die Verbreitung desselben in den lebendigen Organismen, Pflüger's Arch., Bd. 4, 1871, S. 315.

4) Mac Munn, Proc. Physiolog. Soc. 1884, No. 4, Philos. Transact. of the Royal soc., I, 1886 sowie Journal of Physiol., Bd. 8, 1887.

5) L. Levy, Ueber Farbstoffe in den Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 13, 1889, S. 309. Vgl. auch Mac Munn, Ueber das Myohämatin, ebendas., S. 497.

MAC MUNN der Fall ist. Wenn nun zu den Hämochromogenlösungen der Sauerstoff der atmosphärischen Luft tritt, so wird das Hämochromogen wieder zu Hämatin oxydiert. Die Myohämatine MAC MUNN's zeigen in der That keine anderen Spectra, als sie auch die erwähnten Zersetzungsprodukte des Hämoglobins geben [1]).

Es ist namentlich von RANVIER [2]) vermutet worden, daß der rote Muskelfarbstoff nicht von der Muskelsubstanz selbst gebildet werde, sondern vielmehr in diese aus den Blutgefäßen einwandere. Indessen spricht hiergegen der Befund, daß auch bei Wirbellosen, denen in der Säftemasse das Hämoglobin gänzlich fehlt, sich dasselbe dennoch als Muskelfarbstoff findet, so daß man wohl jetzt allgemein eine Bildung dieses Pigments durch gewisse Muskelzellen selbst annimmt.

Außer dem Hämoglobin finden sich in manchen Fischmuskeln Farbstoffe, welche dem Fleische dieser Tiere eine rotgelbe bis rosenrote Färbung verleihen.

Dies ist namentlich bekannt von der Goldforelle, deren Farbstoff schon im Jahre 1856 SCHLOSSBERGER [3]) untersuchte, sowie vom Lachs.

Dieser Fisch besitzt hell- und dunkelrote Muskelgruppen, welche besonders in der Schwanzmuskulatur scharf voneinander abgegrenzt sind. Die hellroten Muskeln geben an Wasser nur Spuren von Farbstoff ab, welcher sich spektroskopisch als Hämoglobin erweist. Durch heißen Alkohol dagegen, sowie durch Alkohol-Aether läßt sich den hellroten Muskeln der Farbstoff rasch und vollständig entziehen. W. KRUKENBERG und H. WAGNER [4]) haben gezeigt, daß dieses Pigment nichts anderes ist als ein rotes Lipochrom.

Es dürfte demnach dieser Substanz keine erhebliche funktionelle Bedeutung zukommen. In den dunkelroten Lachsmuskeln fehlt das Lipochrom vollständig. Diese geben ihren sämtlichen Farbstoff, der nichts anderes als Hämoglobin ist, an Wasser ab.

Das Glykogen der Muskeln ist ein Reservestoff für die Arbeitsleistung dieser Organe. Als normaler Muskelbestandteil wurde es wohl zuerst von O. NASSE [5]) erkannt. Dieser Forscher stellte namentlich auch fest, daß das Glykogen bei der Muskelthätigkeit verbraucht wird, und zwar in der Weise, daß der Glykogengehalt eines Muskels im umgekehrten Verhältnis zu seiner Arbeitsleistung steht.

---

1) Vgl. auch. F. HOPPE-SEYLER, Ueber Muskelfarbstoffe, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 14, 1890, S. 106, sowie MAC MUNN, ebendas., S. 328.

2) RANVIER, Traité technique d'histologie, Paris 1875, p. 511.

3) SCHLOSSBERGER, Die Chemie der Gewebe, Leipzig und Heidelberg 1856, II, S. 152.

4) W. KRUKENBERG und H. WAGNER, Ueber Besonderheiten des chemischen Baues kontraktiler Gewebe, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 3, 1885, S. 37—40. Uebrigens haben schon FREMY und VALENCIENNES den Farbstoff (Acide salmonique) zu isolieren versucht, Compt. rend., Bd. 41, 1855, S. 738.

5) O. NASSE, Beiträge zur Physiologie der kontraktilen Substanz, Pflüger's Arch., Bd. 2, 1869, S. 100, und Bemerkungen zur Physiologie der Kohlehydrate, ebendas., Bd. 14, 1877, S. 482.

Diese Anschauung von NASSE fand in der Folge vielfache Bestätigung. Namentlich war es für seine Auffassung von Bedeutung, daß in allen Muskeln, welche in ihrer Funktion durch die Abtrennung ihrer Nerven oder ihrer Sehnen oder sonst irgendwie künstlich behindert sind, sich bedeutend reichlicher Glykogen findet, als in der übrigen Muskulatur [1]).

Umgekehrt ließ sich aber auch feststellen, daß der Glykogenvorrat bestimmter Muskelgruppen durch Tetanisieren schnell zur Abnahme und schließlich zum Verschwinden gebracht werden kann [2]).

Diese Versuche lassen sich natürlich nur mit normal ernährten Tieren ausführen. Denn daß durch Hunger ein Tier allmählich seine Glykogenvorräte in allen Geweben verbraucht, ohne daß Ersatz dafür eintreten kann, ist bereits früher erörtert worden.

Wie neuere Untersuchungen [3]) festgestellt haben, hält sich aber das Glykogen in den Muskeln von hungernden Tieren länger als in deren Leber, und ebenso wird es dort nach Aufhebung der Carenz zunächst wieder abgelagert.

Hieraus läßt sich schließen, daß dieser Stoff im Muskel zur unmittelbarsten Verwendung bestimmt ist, in der Leber dagegen als weiteres Reservematerial zur Ablagerung gelangt.

Das Muskelgewebe erhält sein Glykogen nicht etwa als solches von der Leber. Vielmehr wurde bereits früher erörtert, daß Beweise vorliegen, aus denen eine selbständige Bildung des Glykogens in den Muskeln geschlossen werden muß [4]).

Hier mag zu Gunsten dieser Anschauung noch erwähnt werden, daß sich das Glykogen in den Muskeln schon vor der Leberanlage findet [5]), und daß ferner das Glykogen der Muskeln mit dem der Leber nicht völlig identisch zu sein scheint. Wenigstens giebt Jod mit dem Muskelglykogen ähnlich wie mit dem Erythrodextrin eine prachtvolle Purpurfarbe, während das Leberglykogen bei der gleichen Behandlung braunrot wird [6]). Der Muskel leistet übrigens mit dieser selbständigen Glykogenbildung nichts Besonderes, da nach unseren heutigen Erfahrungen in allen Organen, wo Glykogen gefunden wird, es einer Synthese an Ort und Stelle seine Entstehung verdankt.

Das Glykogen ist unter normalen Verhältnissen in den quergestreiften als auch in den glatten [7]) Muskeln der Tiere aller Klassen

1) MAC DONNEL, Americ. Journal of the med. sc., Bd. 46, 1863, S. 523. OGLE, St. George hospital reports, Bd. 3, 1868, S. 149. TH. CHANDELON, Pflüger's Arch., Bd. 13, 1876, S. 626. Vgl. auch E. MANCHE, Ueber die das Muskelglykogen betreffenden Angaben von WEISS und CHANDELON, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 163.

2) S. WEISS, Zur Statik des Glykogens im Tierkörper, Sitzber. d. Wiener Akadem., Bd. 64, 1871, I. Vgl. auch MORAT und DUFOURT, Arch. de physiologie, Bd. 24, 1893, S. 457.

3) G. ALDEHOFF, Ueber den Einfluß der Carenz auf den Glykogenbestand von Muskel und Leber, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 137.

4) Vgl. Teil I, S. 260.

5) KÜLZ, Pflüger's Arch., Bd. 24, 1880, S. 64.

6) NAUNYN, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 3, 1875, S. 86. BÖHM u. HOFFMANN, ebendas., Bd. 10, 1878, S. 12.

7) E. BRÜCKE, Sitzungsber. d. Wiener Akadem., Bd. 63, 1871, II. Auch in dem kontraktilen Plasmodium der Myxomyceten fand es W.

und Species ausnahmslos nachweisbar. Auch in den embryonalen Muskeln [1]) ist es vorhanden, und zwar stets verhältnismäßig reichlich, da hier die Bedingungen seines Verbrauches fehlen.

Abgesehen von den Quantitätsunterschieden, welche durch die Ernährungsverhältnisse und die Thätigkeit bedingt werden, scheinen im allgemeinen die roten, sarkoplasmareichen, vorwiegend träge sich zusammenziehenden Muskeln weniger Glykogen zu enthalten, als die weißen, sarkoplasmaarmen, meist flinken Muskelgruppen [2]), was sich aus der stets regen Thätigkeit der roten Muskeln leicht erklärt, welche das von ihnen gebildete Glykogen sogleich wieder verbrauchen. Dies gilt indessen nur für Tiere, bei denen der Unterschied beider Muskelarten ein ausgeprägter ist. Beim Hunde, wo dies nicht nicht zutrifft, ist daher der Glykogengehalt des lebensfrischen Herzmuskels demjenigen des Adductorenmuskels ungefähr gleich [3]).

Die Art der Ablagerung des Muskelglykogens ist eine interfibrilläre [4]). Es findet sich zwischen den Muskelfibrillen in Form feiner längs verlaufender Streifen, welche in die Bindegewebszellen eingelagert sind, die zwischen den kontraktilen Fasern liegen. Nach Ehrlich sind überhaupt ganz allgemein „in allen einer Bewegung fähigen Elementen das Glykogen oder analoge Reservestoffe nicht in, sondern um das specifisch Kontraktile gelagert".

Die Annahme von Fränkel [5]), daß das Glykogen in den Zellen des lebenden Organismus nicht frei, sondern an Eiweiß gebunden vorhanden sei, muß als unbegründet zurückgewiesen werden [6]).

Unter normalen Verhältnissen findet sich das Glykogen seiner Menge nach in der Muskulatur eines Tieres so verteilt, daß seine Gewichtsmenge in beiden Körperhälften annähernd gleich groß ist. Dementsprechend enthalten auch symmetrische oder korrespondierende Muskeln etwa gleichviel Glykogen. Nur das Herz macht hiervon eine Ausnahme, indem seine einzelnen Muskelpartien in ihrem Glykogengehalt erheblich voneinander abweichen [7]).

Kühne (vgl. Teil I, S. 64). Die Litteratur über das Vorkommen des Glykogens im Tierreiche findet sich zusammengestellt bei Krukenberg, Vergl.-physiol. Studien an den Küsten der Adria, II, 1882, S. 60 u. 61. Vgl. ferner D. Barfurth, Vergl.-histochem. Untersuchungen über das Glykogen, Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 25, 1885, S. 288—297.

1) Cl. Bernard, Compt. rend., Bd. 48, 1859, S. 673. v. Wittich, Hermann's Handb., V, S. 368. Barfurth, a. a. O. S. 297. W. Saake, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1893, S. 463.

2) Luchsinger, Pflüger's Archiv, Bd. 18, 1881, S. 472. Grothe, Hermann's Handb., V, S. 367. v. Wittich, ebendas., S. 378. Vgl. auch D. Barfurth, a. a. O. S. 295 u. 296.

3) H. Boruttau, Vergleichende Untersuchungen über den Chemismus im Herz- und Körpermuskel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 523.

4) P. Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6, 1883, S. 33. D. Barfurth, Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 25, 1885, S. 295—297.

5) S. Fränkel, Pflüger's Archiv, Bd. 52, 1892, S. 125.

6) Vgl. W. Saake, Studien über Glykogen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1893, S. 481, sowie Weidenbaum, Pflüger's Arch., Bd. 54, 1893, S. 332.

7) A. Cramer, Beiträge zur Kenntnis des Glykogens, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 67.

Bei der Thätigkeit des Muskels wird das in ihm aufgespeicherte Glykogen durch Protoplasmathätigkeit [1]) in Traubenzucker umgesetzt, welcher dann weiterhin durch seine Spaltung und Oxydation als Kraftquelle dient. Tötet man ein Tier, so wird naturgemäß diese Glykogenumsetzung nicht sogleich aufhören, weil selbst beim Warmblüter die Muskeln das Individuum noch einige Zeit überleben.

Aber auch darüber hinaus schreitet der Glykogenschwund noch fort [2]), weil bald auch die Zerlegung des stets in den Muskeln und zwar besonders reichlich im Herzmuskel [3]) vorhandenen Ptyalinzymogens [4]) erfolgt und dann die Einwirkung des freien Ptyalins auf das Glykogen sich geltend macht. Weiterhin beteiligen sich an der Glykogenzersetzung wohl auch niedere Organismen.

Dies ist bei den Glykogenbestimmungen (vgl. Teil I, S. 64) zu berücksichtigen. Will man das ganze im Leben vorhandene Glykogen eines Gewebes ermitteln, so muß das letztere nach dem Tode sofort zerkleinert und in siedendes Wasser verbracht werden [5]), wodurch das Zellprotoplasma abgetötet und zugleich das Material sterilisiert wird. Uebrigens kann schon durch die Behandlung eines Organs mit einem Protoplasmagift, wie die Karbolsäure, die Glykogenumsetzung im hohen Maße verzögert werden [6]).

Als ein weiterer Reservestoff ist außer dem Glykogen auch das in den Muskeln enthaltene Fett zu betrachten, dessen Ablagerungsweise von Ph. Knoll [7]) studiert worden ist.

Es findet sich nicht nur in dem intermuskulären Bindegewebe, sondern auch im Sarkoplasma und zwar, wie es scheint, reichlicher in den roten sarkoplasmareichen Muskelbündeln [8]), als in den hellen sarkoplasmaarmen als gröbere oder feine Tröpfchen, welche diesem Gewebe ein trübes Ansehen verleihen.

Durch Osmiumsäure werden die Tropfen nur teilweise geschwärzt, ein anderer Teil bleibt nach dieser Behandlung unverändert. Knoll ist der Meinung, daß letztere Körnchen wahrscheinlich aus Lecithinen bestehen, welche unter Umständen ebenfalls in Fett übergehen können. Daß in der Muskelsubstanz neben Cholestearin thatsächlich Lecithine in erheblicher Menge (ca. 0,69 Proz.) enthalten sind, haben Diakonow [9]) sowie Danilewsky [10]) nachgewiesen. Bei der Inanition

1) Vgl. Teil I, S. 102—107.

2) Vgl. hierüber: Böhm, Pflüger's Archiv, Bd. 23, 1880, S. 52, sowie A. Cramer, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 79.

3) H. Boruttau, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 18, 1894, S. 521—523.

4) Vgl. Teil I, S. 102 u. 103.

5) Vergleichende Analysen, welche die Abnahme des Glykogens nach dem Tode demonstrieren, liegen aus neuerer Zeit von W. Prausnitz vor, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 413.

6) Vgl. Demant, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 3. 1879, S. 200.

7) Ph. Knoll, Sitzungsber. d. Wiener Akadem., Bd. 98, 1889, S. 7.

8) Vgl. auch W. Krukenberg, Vergl.-physiol. Studien, I, 4, 1881, S. 46. Derselbe und H. Wagner, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 39 u. 40.

9) Diakonow, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1867, S. 674.

10) Catherine Schipiloff und Danilewski, Zeitschr. f. physiol. Chem.,

verschwinden die stark glänzenden Fetttröpfchen aus den Muskeln, während andere mehr matte Körnchen bestehen bleiben.

Dagegen nimmt unter pathologischen Verhältnissen, besonders bei der Phosphorvergiftung, der Fettgehalt der Muskeln enorm zu. Daß diese Fettbildung aus dem durch die Schädlichkeit bedingten gesteigerten Eiweißzerfall zu erklären ist, wurde schon früher mitgeteilt (Teil I, S. 292).

Traubenzucker. Das Umsetzungsprodukt des Muskelglykogens läßt sich regelmäßig aus Fleischbrei durch Alkohol extrahieren [1]), und zwar, wie es scheint, nach Maßgabe des Glykogenschwundes um so reichlicher, je länger man die Masse sich selbst überläßt [2]).

In Muskeln, welche einem lebenden Tiere unmittelbar entnommen und durch siedendes Wasser schnell abgetötet sind, findet man nur unbedeutende Zuckermengen. Dieser Uebergang des Glykogens in Traubenzucker ist kein direkter. Es scheint durch die Protoplasmawirkung, ähnlich wie durch das Ptyalin, zunächst Erythrodextrin [3]), weiter Achroodextrin und sodann Maltose [4]) aus den Glykogengebilden zu werden, welch letztere endlich in Traubenzucker zerfällt.

Außer der Maltose und dem Traubenzucker findet sich in geringer Menge bei fast allen Tieren, welche daraufhin untersucht wurden [5]), sowohl in den quergestreiften, als in den glatten Muskeln, und zwar, wie es scheint, verhältnismäßig reichlich in den roten Muskelbündeln, eine Substanz, welche früher allgemein wegen ihrer empirischen Zusammensetzung und ihres süßen Geschmackes als ein Zucker angesprochen wurde, aber nach neueren Untersuchungen den aromatischen Körpern zugehört. Es ist dies der Inosit, über dessen physiologische Bedeutung vorläufig Dunkel herrscht.

Bd. 5, 1881, S. 353. Vgl. auch Weyl und Zeitler, ebendas., Bd. 6, 1882, S. 562.

1) Meissner, Göttinger Nachrichten, 1861 und 1862. Vgl. auch A. Panormoff, Ueber den Zucker in den Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 17, 1893, S. 596.

2) O. Nasse, Pflüger's Arch., Bd. 2, 1869, S. 97, und Bd. 14, 1877, S. 473. Boruttau, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 18, 1894, S. 519.

3) Limpricht, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 133, 1865, S. 293. W. Kühne, Lehrb. d. physiol. Chemie, 1866, S. 307.

4) Meissner, a. a. O. Pavy, Lancet, Bd. 11, 1881, S. 5 u. S. 43. Zu einem negativen Resultate gelangte allerdings in dieser Beziehung A. Panormoff, a. a. O. S. 605.

5) Scherer, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 73, 1850, S. 322. W. Krukenberg, Vergleich.-physiologische Studien, II, 1882, S. 143—147, u. Vergleich.-physiol. Vorträge, V, S. 303. Th. Weyl, Bericht d. Berliner Akadem., 1881, S. 383. Quantitative Bestimmungen des Inosits liegen von O. Jakobsen vor. Er fand im Pferdemuskel 0,003 Proz., im Delphinfleisch sogar nur 0,0008 Proz. (Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 157, 1871, S. 231).

Derselbe ist auch im Pflanzenreiche verbreitet und hier zuerst als Phaseomannit beschrieben worden [1]).

In den Muskeln der Fische wird der Inosit eigentümlicherweise vermißt, dagegen findet sich hier an seiner Stelle eine Substanz, welche dem Inosit chemisch sehr nahe steht und Scyllit genannt ist [2]).

Um den Inosit aus Muskelbrei darzustellen, wird der wäßrige Extrakt durch Aufkochen vom Eiweiß befreit und nach der Entfernung desselben zur Flüssigkeit so lange Barytwasser gegeben, bis kein Niederschlag von Bariumphosphat mehr erfolgt. Nunmehr dampft man stark ein, bis sich das Kreatin größtenteils ausgeschieden hat. Von letzterem wird abfiltriert und das Filtrat mit dem 4-fachen Volumen Alkohol gekocht. Nach dem Erkalten werden die ausgeschiedenen Mineralsalze durch Filtration entfernt und die alkoholische Lösung mit Aether geschüttelt, welcher den Inosit in glänzenden Blättchen bald zur Ausscheidung bringt. Durch nochmaliges Lösen in Weingeist und Fällung durch Aether gewinnt man ihn rein.

Nach den Untersuchungen von Maquenne [3]) ist der Inosit Hexahydrooxybenzol, welchem die Formel $(CH.OH)_6$ zukommt. Er besteht demnach aus 6 zu einem Ringe gruppierten Alkoholgruppen.

Der Inosit krystallisiert mit zwei Molekülen Krystallwasser in monoklinen, oft rosettenförmig angeordneten Prismen. In Wasser und wäßrigem Alkohol ist derselbe ziemlich leicht löslich, unlöslich dagegen in absolutem Alkohol und in Aether. Durch basisches Bleiacetat und Ammoniak wird der Inosit aus seinen Lösungen vollkommen gefällt, welche Reagentien bisweilen zu seiner Darstellung benutzt worden sind.

Der Inosit ist optisch inaktiv und reduziert Metalloxyde in alkalischen Flüssigkeiten nicht.

Hefe greift den Inosit nicht an, dagegen spaltet ihn das Bacterium lactis in Milchsäure [4]).

Die reinen Lösungen des Inosits zeigen folgendes Verhalten:

Setzt man zu einer Probe starke Salpetersäure, verdampft die Flüssigkeit auf dem Wasserbade zur Trockene, rührt den Rückstand mit etwas Ammoniak und Chlorcalcium an und läßt noch einmal völlig abdampfen, so hinterbleibt ein rosenroter Fleck [5]).

Fügt man ferner zu einer Portion ein wenig Quecksilberoxydnitrat, so entsteht ein gelber Niederschlag, welcher sich beim Ein-

---

1) Vohl, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 99, 1856, S. 125 und Bd. 101, 1857, S. 50. Tanret und Villiers, Ann. de chim. et physique, Bd. 23, 1881, S. 389—397.

2) Frerichs und Städeler, Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 73, S. 48 sowie Mitteilungen der Züricher naturforsch. Ges., 1855.

3) Maquenne, Compt. rend., Bd. 104, 1887, S. 225, 297 u. 1719. Vgl. auch R. Fick, Untersuchungen über die Darstellung und die Eigenschaften des Inosits, sowie dessen Verbreitung im Pflanzenreiche, Chem. Centralblatt, 1887, S. 453.

4) Hilger, Annalen d. Chem. u. Pharm., Bd. 160, 1871, S. 337. Vohl, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 9, 1876, S. 984.

5) Scherer, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 81, 1851, S. 375. Nach Seidel (Inaug.-Dissertation Dorpat, 1884) kann man statt des Chlorcalciums auch Strontiumacetatlösung verwenden und erhält dann eine Grünfärbung mit violettem Niederschlag.

dampfen der Flüssigkeit, besonders wenn man ihn auf dem Wasserbade an den Wandungen der Schale ausbreitet, schön rot färbt, um beim Erkalten wieder den gelben Farbenton anzunehmen [1]). Diese Probe giebt auch der Scyllit.

Behandelt man frisches Muskelgewebe mit siedendem Wasser, so werden die eiweißartigen Stoffe desselben im wesentlichen koaguliert. Sie bleiben nebst den Fetten sowie den fettähnlichen Substanzen im Rückstande, und man gewinnt ein Extrakt, welches neben den anorganischen Salzen sowohl stickstoffhaltige, als auch stickstofffreie Verbindungen gelöst enthält.

Die stickstofffreien Extraktivstoffe wurden soeben besprochen. Es sind die Milchsäure, bezw. Laktate, Glykogen, Dextrine, Traubenzucker, Maltose und Inosit bezw. Scyllit.

Von stickstoffhaltigen Extraktivstoffen des Muskels sind namentlich folgende anzuführen:

Kreatin und Kreatinin,
Harnstoff und Harnsäure,
Taurin und Glykokoll,
die Nukleïnbasen: Hypoxanthin, Guanin und Xanthin, welchen sich das Karnin anschließt.

Das Kreatin wurde in der Muskelsubstanz von Chevreul [2]) entdeckt. Es ist in den Muskeln der höheren Tiere konstant und in auffallender Menge vorhanden. Voit [3]) fand davon in den frischen Muskeln des Menschen und verschiedener Kalt- wie Warmblüter annähernd gleichviel, nämlich im Mittel 0,21 bis 0,28 Proz. Die Gesamtmuskulatur eines erwachsenen Mannes enthält demnach etwa 90 g Kreatin.

Auch in den glatten Muskeln der Wirbeltiere ist dasselbe nachgewiesen [4]). Ob das Kreatin dagegen auch bei den Wirbellosen vorkommt, steht noch dahin. Krukenberg vermochte es hier nicht nachzuweisen [5]).

Seiner Konstitution nach ist es Methylglykocyamin:

$$C(NH)\langle\begin{matrix} NH_2 \\ N(CH_3)-CH_2-COOH \end{matrix}.$$

Künstlich läßt sich das Kreatin bei der Einwirkung von Cyanamid $C\langle\begin{matrix} NH \\ NH \end{matrix}$ auf Methylglykokoll (Sarkosin) $CH_2(NH-CH_3)COOH$ durch eine einfache Addition beider Verbindungen erhalten [6]), woraus sich der Name der Verbindung (eigentlich: Methylglykokoll-Cyanamid) erklärt.

1) Gallois, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 4, 1865, S. 264.

2) Chevreul, Journal d. pharm., Bd. 21, 1835, S. 231. Vgl. auch Liebig, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 62, 1847, S. 257.

3) C. v. Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 77. M. Perls, Deutsch. Arch. f. klin. Mediz., Bd. 6, 1869, S. 243. Vgl. auch Nawrocki, Centralbl. f. d. medic. Wissensch., 1866, S. 625, sowie W. Krukenberg, Unters. aus d. physiol. Institut zu Heidelberg, Bd. 3, 1880, S. 197—220, und Bd. 4, 1881, S. 33—63.

4) C. G. Lehmann, Zoochemie, Heidelberg 1858, S. 478.

5) W. Krukenberg, Vergl.-phys. Vorträge, V, 1886, S. 316.

6) Volhard, Sitzungsber. d. Münch. Akadem., 1868, S. 472.

Eine ähnliche Synthese, nämlich Erhitzen von Guanidinkarbonat mit Methylglykokoll auf 150° C hat HORBACZEWSKI[1]) angegeben.

Das Kreatin krystallisiert in harten rhombischen Prismen mit einem Molekül Krystallwasser, welches bei 100° C entweicht.

In absolutem Alkohol und in Aether unlöslich, ist das Kreatin in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, leicht dagegen beim Erwärmen desselben.

Kocht man eine wäßrige Kreatinlösung nach dem Ansäuern längere Zeit, so geht die Substanz auffallenderweise durch Wasserentziehung vollkommen in ihr Anhydrid, das Kreatinin, über:

$$C(NH)\langle^{NH_2}_{N(CH_3)-CH_2-COOH} \quad -H_2O$$

Kreatin

$$= C(NH)\langle^{NH}_{N(CH_3)-CH_2-CO}$$

Kreatinin

Der basische Charakter des Kreatins ist sehr schwach ausgeprägt, seine wäßrigen Lösungen reagieren neutral. Dennoch bilden sie, mit Säuren im Vakuum verdunstet, leicht zersetzliche Salze.

Beim Kochen mit Barytwasser zerfällt das Kreatin unter Wasseraufnahme, seiner Konstitution entsprechend, in Methylglykokoll und in Harnstoff. Daneben entsteht aber auch regelmäßig durch Abspaltung von Ammoniak Methylhydantoïn:

$$C(NH)\langle^{NH_2}_{N(CH_3)-CH_2-COOH} \quad -NH_3$$

Kreatin

$$= CO\langle^{NH}_{N(CH_3)-CH_2-CO}$$

Methylhydantoïn

Will man das Kreatin aus dem wäßrigen Muskelextrakt isolieren, so setzt man zu letzterem, um die Phosphate und die Eiweißstoffe zu beseitigen, basisches Bleiacetat, solange noch ein Niederschlag entsteht, befreit das Filtrat vom überschüssigen Blei durch Schwefelwasserstoff, entfernt das Bleisulfid und verdunstet die Lösung bei möglichst niederer Temperatur auf ein kleines Volumen, worauf das Kreatin nach längerem Stehen in der Kälte auskrystallisiert[2]).

Zum Nachweis des Kreatins führt man dasselbe durch $^1/_4$-stündiges Kochen mit sehr verdünnter Schwefelsäure, in sein Anhydrid, das Kreatinin, über, welches einige charakteristische Reaktionen besitzt.

Das Kreatinin (Methylglykocyamidin) kommt im Muskel der höheren Tiere, wie es scheint, ebenfalls konstant, aber in äußerst geringer Menge vor[3]). Bei einigen Fischen dagegen hat es KRUKENBERG[4]) in sehr bedeutenden Quantitäten nachgewiesen, so bei Lu-

1) HORBACZEWSKI, Wiener medizin. Jahrbücher, 1885, S. 459.

2) Vgl. NEUBAUER, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 2, 1863, S. 26 und Bd. 6, 1867, S. 33.

3) LIEBIG, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 62, 1847. SAROKOW, Virchow's Arch., Bd. 28, 1863, S. 544. C. v. VOIT, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 77. A. MONARI, Arch. de biol. ital., Bd. 13, 1890, S. 1.

4) W. KRUKENBERG, Untersuchungen aus dem physiolog. Institut zu Heidelberg, Bd. 4, 1881, S. 43 u. 44.

varus, Thynnus, Pelamys und Conger. Die meerblauen Rumpfmuskeln von Luvarus imperialis enthalten davon nicht weniger als 0,3 Proz.

Das Kreatinin bildet glänzende, wasserfreie Prismen, welche sich bei jeder Temperatur in Wasser und in absolutem Alkohol mit neutraler Reaktion [1]) leicht lösen. Mit Säuren bildet es gut krystallisierende Salze.

Bei der Einwirkung von schwach alkalischen Flüssigkeiten wird das Kreatinin allmählich schon in der Kälte unter Wasseraufnahme in Kreatin verwandelt. Diese Hydratation erfolgt sogar schon durch die Einwirkung von kaltem Wasser, viel schneller beim Erwärmen seiner wäßrigen Lösung.

Aus seinen Lösungen wird das Kreatinin namentlich gefällt durch Chlorzink, mit welchem es ein schwer lösliches Doppelsalz bildet, dessen Krystallformen, eigentümliche, oft rosettenförmig angeordnete Gruppen von feinen Prismen, charakteristisch sind. Durch Kochen mit Bleihydroxyd wird das Kreatinin aus diesem Doppelsalz in Freiheit gesetzt und kann aus dem zur Trockene eingedampften Gemisch — soweit es nicht während des Kochens mit Wasser in Kreatin übergegangen ist — durch absoluten Alkohol extrahiert werden.

Zur Isolierung des Kreatinins aus Muskelbrei laugt man denselben mit viel lauwarmem Wasser aus, giebt zum filtrierten Extrakt etwas Bariumkarbonat, dunstet bei möglichst niederer Temperatur zur Trockene und extrahiert mit absolutem Alkohol, aus welchem dann Chlorzink nach mehrtägigem Stehen die Fällung des Kreatinins bewirkt.

Zur Erkennung des Kreatinins dient außer seiner Fällbarkeit durch Chlorzink auch seine Fällung aus nicht zu verdünnter wäßriger Lösung durch Silbernitrat (die Fällung ist in heißem Wasser löslich), Quecksilberchlorid, Phosphorwolframsäure [2]) und durch Pikrinsäure [3]). Setzt man zur gelben Pikratfällung einige Tropfen verdünnter Natronlauge, so tritt sofort eine schöne Rotfärbung ein [4]).

Giebt man ferner zu einer Kreatininlösung wenige Tropfen einer frisch bereiteten Lösung von Nitroprussidnatrium und fügt dann tropfenweise verdünnte Natronlauge hinzu, so färbt sich die Flüssigkeit rubinrot, aber nur kurze Zeit, dann verblaßt die Farbe und geht in Strohgelb über [5]). Säuert man nunmehr die gelb gewordene Flüssigkeit stark mit Eisessig an und kocht, so wird die Lösung erst grün, bildet dann einen blauen Schaum und endlich, namentlich bei längerem Stehen, einen blauen Niederschlag von Berliner Blau [6]).

Die physiologische Bedeutung des Kreatins sowie des Kreatinins in der Muskelsubstanz ist keineswegs aufgeklärt. Mit Sicherheit läßt sich nur sagen, daß sie Zersetzungsprodukte gewisser Eiweißstoffe der Muskeln vorstellen. Hierfür spricht ihr Stickstoffgehalt, ihr kon-

---

1) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 211.
2) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 67.
3) Jaffé, Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 10, 1886, S. 398.
4) Jaffé, a. a. O. S. 399.
5) Th. Weyl, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 11, 1878, S. 2175.
6) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 4, 1880, S. 133 und Bd. 9, 1885, S. 127.

stantes Vorkommen auch in den embryonalen Muskeln [1]), welche ja bis zu einem gewissen Grade ebenfalls dem Stoffwechsel unterliegen, sowie der Nachweis, daß Kreatin und sein Anhydrid in den Muskeln, welche vor ihrer Abtötung angestrengt gearbeitet haben, reichlicher vorhanden sind, als in der korrespondierenden Muskelgruppe, deren Abtötung nach vorheriger Ruhe erfolgte [2]). Sehr erheblich ist diese Kreatin- und Kreatininzunahme in tetanisierten Muskeln allerdings nicht, was aber erklärlich ist, wenn man bedenkt, daß die Arbeit des Muskels in erster Linie durch die in demselben vorhandenen stickstofffreien Stoffe aufgebracht wird, und daß ferner der Zerfall des Organeiweißes bei normaler Ernährung stets nur ein geringer ist und selbst durch angespannte Thätigkeit nur unbedeutend gesteigert werden kann [3]).

Läßt man dagegen ein Tier hungern, bis die stickstofffreien Stoffe vollkommen verschwunden sind, so muß die Gesamtleistung des Körpers nunmehr von dem in gesteigertem Maße in Zerfall geratenden Organeiweiß bestritten werden [4]), und in der That scheint sich unter diesen Umständen auch der Kreatingehalt der Muskeln ganz erheblich zu vermehren. DEMANT [5]) konnte im Laboratorium von HOPPE-SEYLER feststellen, daß bei Tauben im vorgerückten Hungerzustand der prozentische Kreatin- und Kreatiningehalt der Muskeln fast auf das 3-fache im Vergleich mit demjenigen der normalen Tiere anstieg.

Die Anschauung, daß fortwährend Kreatin aus den Muskeln dem Blute zuströme, worin es in der That stets in sehr geringen Mengen zu finden ist, um als Kreatinin mit dem Harn zur Ausscheidung zu gelangen, ist wenig vereinbar mit dem Befund [6]), daß der konstante, aber sehr geringe Kreatiningehalt des Harns, im Gegensatz zum Kreatingehalt der Muskeln, sich durch körperliche Arbeit quantitativ in keiner Weise beeinflussen läßt.

Uebrigens behauptet JOHNSON [7]), daß ein von ihm aus Rindsmuskeln dargestelltes Kreatininpräparat mit dem Kreatinin des Harnes dieser Tiere zwar isomer, aber keineswegs identisch sei.

Sollte sich diese Angabe bestätigen, so wäre eine Beziehung des

---

1) Vgl. W. KRUKENBERG, Vergleich.-physiol. Vorträge, V, 1886, S. 316.

2) SAROKIN, Virchow's Arch., Bd. 28, 1863, S. 544. Besonders siehe hierüber: A. MONARI, Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Muskeln in der Ermüdung, Arch. de biol. ital., Bd. 13, 1890, S. 1.

3) Vgl. Teil I, S. 277 u. 301.

4) Vgl. Teil I, S. 287.

5) DEMANT, Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 3, 1879, S. 387.

6) NAWROCKI, Zur Kreatinfrage, Centralblatt f. die medizin. Wissenschaften, 1866, S. 625. MEISSNER, Ueber Ausscheidung von Kreatin bei Säugetieren, Zeitschr. f. rat. Med., Bd. 31, 1868, S. 283. C. v. VOIT, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 114. MEISSNER, Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 31, 1868, S. 234. K. B. HOFMANN, Ueber Kreatinin im normalen und path. Harn, Virchow's Arch., Bd. 48, 1869, S. 358.

7) G. S. JOHNSON, Proc. of the Royal Society, Bd. 50, 1891, S. 287. Die Angaben JOHNSON's finden sich auch bei F. HOPPE-SEYLER und THIERFELDER, Handbuch der physiol. chemischen Analyse, 1893, S. 144.

Muskelkreatinins zum Harnkreatinin sehr zweifelhaft. Aber auch von den Mitteilungen JOHNSON's abgesehen, ist nach dem Obigen die Annahme gerechtfertigt, daß die konstanten Kreatininmengen des Harns gar nicht aus den Muskeln stammen, sondern aus irgend welchen anderen Organen. In der That läßt sich fast in allen Geweben Kreatin oder sein Anhydrid in geringen Mengen nachweisen. In der Schilddrüse ist das Kreatinin sogar in bedeutender Quantität enthalten [1]).

Vorläufig scheint es am wahrscheinlichsten, daß die im Stoffwechsel des Muskels fortwährend entstehenden Kreatinmengen der weiteren Spaltung und Oxydation unterliegen, so daß der gesamte Stickstoff des Kreatins schließlich als Harnstoff zur Ausscheidung gelangt, welcher sich thatsächlich nach reichlicher Muskelarbeit, dem vermehrten Zerfall des Organeiweißes entsprechend, etwas gesteigert findet. Doch muß die Spaltung und Oxydation des Kreatins in den Muskeln nur sehr träge erfolgen, wofür der bedeutende Kreatingehalt dieser Organe schon unter normalen Verhältnissen spricht und noch mehr dessen Zunahme über die Norm bei der Arbeit und besonders im fortgeschrittenen Hungerzustande.

Führt man bei einem Tiere Kreatin in den Magen ein, so erscheint es in seiner ganzen Menge als Kreatinin im Harn [2]). Dieses per os gegebene Kreatin gelangt natürlich nicht in das Muskelgewebe, sondern wird mit dem Blute direkt den Nieren zugeführt. Sein Schicksal im Organismus kann durchaus keinen Schluß auf dasjenige des Muskelkreatins gestatten.

Das Kreatin und das Kreatinin des Muskels zerfallen, wie soeben ausgeführt wurde, vor ihrer Ausscheidung aus dem Organismus höchst wahrscheinlich weiter in Harnstoff. Da nun beide Verbindungen außerhalb des Tierkörpers bei der Einwirkung von Alkalien unmittelbar Harnstoff liefern, muß man annehmen, daß wenigstens ein Teil des letzteren auch in den Muskeln selbst entsteht.

Doch ist die jeweilig in diesen Organen vorhandene Menge des Harnstoffes sicher sehr gering. Es wird derselbe, im Gegensatz zum Kreatin, offenbar schnell in die Blutbahn befördert, um den Nieren zugeführt zu werden.

J. v. LIEBIG [3]), welcher zuerst nach Harnstoff im Muskelgewebe suchte, gelang es nicht, denselben daraus zu isolieren. PICARD [4]) dagegen giebt an, in den Muskeln vom Hund und vom Kaninchen Harnstoff gefunden zu haben. Mehr Beachtung verdient in dieser Beziehung eine Untersuchung von DEMANT [5]), welcher im Laboratorium von HOPPE-SEYLER aus Pferdemuskeln eine Substanz zu ge-

---

1) Vgl. N. BUBNOW, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 33.

2) G. MEISSNER, Zeitschr. f. ration. Medizin, Bd. 24, 1865, S. 97; Bd. 26, 1866, S. 225; Bd. 31, 1868, S. 283. C. VON VOIT, Ueber das Verhalten des Kreatins und Kreatinins im Tierkörper, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 111. RUBNER, Ueber den Einfluß der Extraktivstoffe des Fleisches auf die Wärmebildung, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 265.

3) J. v. LIEBIG, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 62, 1847, S. 257.

4) P. PICARD, Comptes rendus, Bd. 87, 1878, No. 15 u. 25.

5) B. DEMANT, Zur Frage nach dem Harnstoffgehalt der Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 419.

winnen vermochte, welche alle wesentlichen Reaktionen des Harnstoffes gab.

Einer besonderen Methode des Nachweises, daß Harnstoff im Muskel gebildet wird, bedienten sich OWSJANNIKOW und ISTOMIN[1]). Sie leiteten Hundeblut durch eine überlebende Muskelpartie desselben Tieres und fanden das ausströmende Blut erheblich reicher an Harnstoff, als das eintretende.

Als Beweis für die Harnstoffbildung im Muskel muß weiter der Befund von VOIT[2]) betrachtet werden, nach welchem die Muskeln von Choleraleichen weit größere Mengen von Harnstoff enthalten, als das Blut. Harnstoff wird demnach wohl auch in der Norm aus den Muskeln dem Blute zugeführt werden, was sich jedoch nur bei daniederliegender Cirkulation des Säftestromes deutlich zu erkennen giebt.

Sehr bemerkenswert ist endlich die Thatsache, daß nicht bei allen Tieren der in dem Muskelgewebe gebildete Harnstoff eine so schnell gebildete Elimination erfährt, als dies beim Menschen und den Säugern der Fall zu sein scheint.

Wie zuerst STÄDELER und FRERICHS[3]) nachgewiesen haben, enthalten alle darauf untersuchten Selachier (Rochen und Haie) in ihren Muskeln verhältnismäßig große Mengen von Harnstoff. Nach den sorgfältigen Bestimmungen von SCHRÖDER[4]) beträgt der Gehalt an Harnstoff in der Muskelsubstanz von Scyllium catulus im Mittel 1,95 Proz. und zwar auch dann, wenn man dem Katzenhai zuvor die Leber exstirpierte, ein Eingriff, den die Tiere etwa 70 Stunden überleben. Auch die Embryonen der Selachier bergen reichlich Harnstoff[5]).

Die Ursache dieser Ansammlung von Harnstoff in den Muskeln der Selachier ist keineswegs völlig aufgeklärt. Sie erinnert zunächst auffallend an die Aufspeicherung des Kreatins im Säugetiermuskel. Doch ist bei den Selachiern die Frage insofern eine andere, als hier auch das Blut sehr reich an Harnstoff ist, noch bedeutend reicher, als die Muskeln und alle übrigen Organe.

Nach SCHROEDER[6]) „findet der große Reichtum der Organe des Selachiers an Harnstoff in der Trägheit, mit welcher die Niere denselben ausscheidet, seine Erklärung. Die Ausscheidung des Harnstoffes durch die Nieren ist hier, wenn man so sagen darf, behindert, und der Selachier gleicht in dieser Beziehung bis zu einem gewissen Grade einem Säugetier im Zustande der Urämie. Wenn bei einem Hunde durch Verschluß der Nierengefäße, der Ureteren oder Nephrotomie die Ausscheidung des Harnstoffes aus dem Körper verhindert wird, so findet eine allmähliche Harnstoffzunahme statt, welche sich

1) OWSJANNIKOW u. ISTOMIN, Arb. der Petersb. Gesellsch. der Naturforscher, Februar 1876.

2) C. v. VOIT, Zeitschr. f. Biol., Bd. 2, 1866, S. 225.

3) STÄDELER und FRERICHS, Journal f. prakt. Chemie, Bd. 73, 1858, S. 48. STÄDELER, Journal f. prakt. Chemie, Bd. 76, 1858, S. 58.

4) W. v. SCHROEDER, Ueber die Harnstoffbildung der Haifische, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 576. Vergl. auch W. KRUKENBERG, Die Harnstoffretention in den Organen der Rochen und Haie, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1887, Nr. 25.

5) W. KRUKENBERG, Vergleich.-physiol. Vorträge, 1886, S. 314.

6) W. v. SCHROEDER, a. a. O. S. 597.

auf alle Organe bezieht. OERTEL[1]) fand bei Kaninchen und Hunden, bei denen die Nieren entfernt waren, im Muskel bis 0,2 Proz. Harnstoff, was eine ungeheure Zunahme bedeutet, wenn man bedenkt, daß normal der Muskel kaum bestimmbare Spuren von Harnstoff enthält."

Unter den Wirbellosen sollen die Muskeln der Arthropoden ansehnliche Mengen von Harnstoff enthalten[2]).

Nach unseren heutigen Vorstellungen über die Herkunft der Harnsäure im Organismus, welche wir als ein Produkt der zerfallenen Kernnukleïne betrachten, soweit sie nicht bei gewissen Tierklassen durch eine Synthese entsteht, wird dieselbe nicht nur in der Muskelsubstanz derjenigen Tiere zu erwarten sein, bei denen der Stickstoff in der Form von Harnsäure zur Ausscheidung gelangt. Vielmehr ist sie wahrscheinlich überall in der Muskulatur in sehr geringer Menge vorhanden[3]).

In der That hat zuerst MEISSNER[4]) gezeigt, daß die Muskeln der Hühner eine kleine Menge Harnsäure enthalten.

Aehnlich wie die Muskeln der Selachier in Bezug auf ihren Harnstoffreichtum eine Ausnahmestellung einnehmen, gilt dasselbe für die Alligatoren und Krokodile in betreff der Harnsäure. Diese Tiere beherbergen massenhafte Urate in ihrer Muskulatur, ohne daß sich, wie beim Kreatin und beim Harnstoff, mit völliger Sicherheit sagen läßt, worauf diese eigentümliche Harnsäureretention zurückzuführen sei[5]).

Taurin und Glykokoll[6]) sind vielleicht ebenfalls allgemein verbreitete, aber in der Norm nur in sehr geringer Menge vorkommende Muskelbestandteile.

Ersteres ist bei Vertretern fast aller Tierklassen nachgewiesen, so im Pferdemuskel[7]), im Fischfleisch[8]), in den Muskeln der Frösche, der Gastropoden und der Acephalen[9]). Ein besonderes Retentionsvermögen für Taurin scheinen die Cephalopoden zu besitzen, deren Fleischsaft einer konzentrierten Taurinlösung gleicht.

Auf Glykokoll sind die Muskeln der verschiedenen Tiere wohl

---

1) OERTEL, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 129.

2) W. KRUKENBERG, Untersuch. a. d. physiol. Institut zu Heidelberg, Bd. 4, 1881, S. 33—63; Vergleich.-physiol. Vorträge, 1886, S. 313.

3) MEISSNER, Zeitschr. f. rat. Medizin, Bd. 31, 1868, S. 144.

4) J. v. LIEBIG, Jahresber. d. Chemie für 1849, S. 531. PAGENSTECHER, Verhandlungen des Naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, Bd. 3, 1868, S. 129. W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiol. Studien II, 1882.

5) Vergl. hierüber W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiol. Vorträge, S. 314.

6) Vergl. Teil I, S. 165.

7) LIMPRICHT, Annalen d. Chem. u. Pharm., Bd. 127, 1863, S. 185; Bd. 133, 1865, S. 293. O. JAKOBSEN, ebendas., Bd. 157, 1871, S. 227.

8) LIMPRICHT, a. a. O., Bd. 127, 1863, S. 185.

9) FREMY u. VALENCIENNES, Ann. de chim. et de phys., Bd. 50, 1857, S. 129. STÄDELER und FRERICHS, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 73, 1858, S. 51. FRÉDÉRICQ, Bulletin de l'académ. royal de Belgique, Bd. 46, 1878, S. 765. W. KRUKENBERG, Untersuchungen der Fleischextrakte verschiedener Fische und Wirbelloser, Unters. aus dem physiol. Institut zu Heidelberg, Bd. 4, 1881, S. 63 und Vergleich.-physiol. Studien, 2. Reihe, I, 1882, S. 30 u. 143.

kaum geprüft worden. Doch darf seine allgemeine Verbreitung im Muskelgewebe vermutet werden. In dieser Beziehung ist ein Befund von CHITTENDEN[1]) von erheblichem Interesse, welcher im Schließmuskel von Pecten irradians reichliche Mengen von Glykokoll nachweisen konnte. Wahrscheinlich handelt es sich auch hier um eine specifische Retention eines sonst nur in minimalen Quantitäten auftretenden Stoffwechselprodukte.

Die früher besprochenen Nukleïnbasen[2]) mit Ausnahme des Adenins[3]) sind, abgesehen von ihrer Gegenwart in den Nukleïnen, auch als solche, und zwar wahrscheinlich an Milchsäure gebunden, in der Muskelsubstanz aller Tiere vorhanden und daraus durch lauwarmes Wasser extrahierbar. Vermutlich entstehen sie gleich der Harnsäure beim Zerfall der Kernnukleïne der Muskelzellen.

Das Hypoxanthin ist zuerst von SCHERER[4]) im Herzmuskel aufgefunden worden, später von anderer Seite[5]) in den willkürlichen Muskeln des Menschen und verschiedener Tiere, wo seine Menge zu 0,07—0,12 Proz. bestimmt worden ist[6]). Vom Xanthin läßt sich zwar häufig ein gleicher Prozentgehalt nachweisen, doch scheint dessen Menge großen Schwankungen zu unterliegen. KOSSEL[7]) fand davon in den Muskeln von Tauben und Hühnern 0,01—0,1 Proz. Das Guanin tritt dagegen quantitativ stark zurück und scheint nur aus embryonalen Muskeln[8]) sowie aus den Muskeln einzelner Tierformen[9]) (Knorpel- und Knochenfische, Octopus) in größeren Mengen isolierbar zu sein. Aus Rindsmuskel vermochte KOSSEL 0,005 Proz. Guanin zu gewinnen, im Muskel des erwachsenen Hundes dagegen waren davon nur Spuren nachweisbar.

Um die Nukleïnbasen aus einem wäßrigen, durch mehrstündiges Digerieren bei 40—50° C mit folgendem Auspressen hergestellten Muskelextrakt abzuscheiden[10]), wird nach der Entfernung der Phosphorsäure und der Eiweißstoffe durch basisches Bleiacetat das mittels Schwefelwasserstoffe entbleite Filtrat stark eingedampft, worauf bei längerem Stehen in der Kälte das Kreatin auskrystallisiert. Das

1) CHITTENDEN, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 178, 1875, S. 266.

2) Vergl. Teil I, S. 42 u. ff.

3) Vergl. A. KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 263.

4) SCHERER, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 73, 1852, S. 328.

5) STRECKER, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 108, 1858, S. 129. NEUBAUER, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 6, 1867, S. 33.

6) A. KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 19 u. 20; Bd. 8, 1894, S. 407 u. 408.

7) KOSSEL, a. a. O.

8) KOSSEL, Ueber Guanin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 407 u. 408.

9) Vergl. hierüber W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiologische Beiträge zur Chemie der kontraktilen Gewebe, Untersuch. a. d. physiol. Institut zu Heidelberg, Bd. 3, 1880, Heft 3 u. 4, S. 201, sowie: Das Fleisch der Fische und einiger Wirbelloser, auf seine näheren chemischen Bestandtheile untersucht, ebendas., Bd. 4, 1881, Heft 1. Vergl.-physiol. Studien, IV, 1881, S. 63.

10) Vgl. HOPPE-SEYLER und THIERFELDER, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 493—496, wo die bezügl. Abhandlungen von NEUBAUER, KOSSEL, SCHINDLER u. BRUHNS angeführt sind.

saure Filtrat hiervon enthält die Nukleïnbasen. Es wird mit Ammoniak und dann mit ammoniakalischer Silbernitratlösung versetzt, wobei die darzustellenden Körper als Silbernitratdoppelverbindungen ausfallen.

Der Niederschlag wird in wenig heißer Salpetersäure gelöst und dann stark abgekühlt. Hierbei scheidet sich das Hypoxanthin-Silbernitrat (und eventuell auch das Guanin-Silbernitrat) vollkommen aus. Das Xanthin-Silbernitrat dagegen bleibt in der salpetersauren Lösung. Nach seiner Fällung durch überschüssiges Ammoniak als Xanthinsilber wird es durch Schwefelwasserstoff vom Silber befreit und in Ammoniak aufgenommen, aus welchem es beim Verdunsten desselben sich krystallinisch absetzt.

Die Silbernitratverbindungen des Hypoxanthins und Guanins werden ausgewaschen, in Wasser suspendiert und, nachdem man zum Sieden erhitzt hat, durch tropfenweisen Zusatz von Schwefelammoniumlösung zersetzt. Nach der Abscheidung des Schwefelsilbers in der Wärme wird filtriert. Im sauren Filtrat befindet sich das Hypoxanthin sowie ein Teil des Guanins, welch letzteres sich aber beim Behandeln der auf dem Wasserbad erwärmten Flüssigkeit mit Ammoniak ausscheidet, während das Hypoxanthin in Lösung bleibt und nach dem Filtrieren mit folgendem Verdunsten des Ammoniaks gewonnen wird. Der Rest des Guanins befindet sich beim Schwefelsilber im Rückstande, woraus er durch Auskochen mit sehr verdünnter Salzsäure ausgezogen und durch Uebersättigen der sauren Lösung mit Ammoniak vollkommen gefällt werden kann.

Nach einer anderen, zuerst von DRECHSEL [1]) und BALKE [2]) angegebenen Methode kann man die Xanthinbasen aus Muskelextrakten auch in der Weise abscheiden, daß man die erhitzten Lösungen mit einem Kupfersalz, am besten mit Kupfersulfat unter Hinzufügen von Natriumbisulfit [3]), versetzt. Unter diesen Umständen fallen die Xanthinbasen vollkommen, und zwar nur noch durch Harnsäure verunreinigt, als Kupferoxydulverbindungen nieder. Letztere können dann durch Schwefelwasserstoff zersetzt werden. Von der gleichzeitig abgeschiedenen Harnsäure lassen sich die Xanthinbasen durch Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure leicht trennen [4]).

Das Xanthin ist in Alkohol unlöslich, sehr wenig löslich in kaltem, 10-mal leichter in heißem Wasser (1 : 1400). Leicht löst es sich dagegen in verdünnten Säuren und Alkalien, namentlich auch in Ammoniak, woraus es sich beim Verdunsten desselben in Gruppen von Krystallblättchen abscheidet. Das salzsaure Xanthin bildet warzenförmige Anhäufungen mikroskopischer Krystalle, die durch Wasser zersetzt werden.

Während die ammoniakalische Lösung des Xanthins durch Chlorzink und durch Chlorcalcium gefällt wird, scheidet sich aus

---

1) E. DRECHSEL, Eine neue Reaktion gewisser Xanthinkörper, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 25, 1892, S. 2454.

2) P. BALKE, Zur Kenntnis der Xanthinkörper, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 47, 1893, S. 552.

3) M. KRÜGER, Ueber die Fällbarkeit der Harnsäure und der Basen der Harnsäuregruppe als Kupferoxydulverbindungen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 351 sowie Bd. 20, 1895, S. 170.

4) J. HORBACZEWSKI, Ueber die Trennung der Harnsäure von den Xanthinbasen, ebendas., S. 341.

ihrer wäßrigen Lösung die Base ab, wenn man Sublimat oder Kupferacetat hinzugiebt. Letzteres bewirkt die Ausfällung erst beim Kochen der Flüssigkeit in der Form eines gelb-grünen Niederschlages.

Dampft man etwas Xanthin mit wenig Salpetersäure vorsichtig zur Trockne, so erhält man einen gelben Rückstand, der durch Natronlauge rot und dann beim Erhitzen blauviolett wird [1]) (modifizierte Murexid-Probe vgl. Teil I, S. 43).

Bringt man nach Hoppe-Seyler [2]) in ein Uhrglas eine Mischung von Chlorkalklösung und Natronlauge und giebt ein Körnchen reines Xanthin hinzu, so bildet sich um dasselbe zuerst ein dunkelgrüner, bald aber braun werdender Hof, der schließlich wieder verschwindet.

Wie zuerst Weidel [3]) gefunden hat, entsteht eine schöne Rotfärbung, wenn man ein wenig Xanthin [4]) in frisch bereitetem und erwärmtem Chlorwasser unter Zusatz einer Spur Salpetersäure löst, die Flüssigkeit im Wasserbade zur Trockene dunstet und den Rückstand unter einer Glasglocke Ammoniakdämpfen aussetzt.

Das Hypoxanthin (früher auch Sarkin genannt), stets undeutlich krystallinisch, ist wenigstens in kaltem Alkohol ganz unlöslich, dagegen löst es sich in 300 Teilen kalten und 78 Teilen siedenden Wassers. Viel größer ist seine Löslichkeit in verdünnten Alkalien oder Säuren. Mit letzteren bildet es Salze, von denen das salzsaure Hypoxanthin, namentlich beim raschen Eindampfen seiner sauren Lösung, weniger charakteristisch beim langsamen Verdunsten derselben, in wetzsteinförmigen Krystallen sich abscheidet. Durch säurefreies Wasser werden die letzteren, wie alle Salze des Hypoxanthins, zersetzt.

Aus den wäßrigen Lösungen scheidet Kupferacetat beim Kochen Hypoxanthin-Kupferoxyd ab. Auch Quecksilberoxydsalze können zur Fällung der wäßrigen Hypoxanthinlösungen dienen.

Die ammoniakalische Lösung des Hypoxanthins wird durch ammoniakalische Silbernitratlösung unter Bildung eines Doppelsalzes gefällt. Das salpetersaure Hypoxanthinsilber löst sich in heißer Salpetersäure, um aus der erkalteten Lösung in Drusen meist gebogener Prismen zu krystallisieren. Die Eigentümlichkeit der Krystallform kann zur Erkennung des Hypoxanthins dienen.

Aus der erwärmten salzsauren Hypoxanthinlösung scheiden sich beim Zusatz von Pikrinsäure nach dem Abkühlen und einigem Stehen schwach gelblich gefärbte Prismen von Hypoxanthinpikrat ab.

Das Hypoxanthin giebt weder die Murexidreaktion, noch die Probe mit Chlorkalklösung und Natronlauge. Auch die Weidel'sche Reaktion [5]) kommt ihm nicht zu.

Das gewöhnlich amorphe Guanin ist als solches nicht nur in Alkohol, sondern auch in Wasser ganz unlöslich. Dagegen wird es

1) Liebig und Wöhler, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 26, 1838, S. 341. Strecker, ebendas., Bd. 108, 1858, S. 137.

2) Hoppe-Seyler u. Thierfelder, Handb. der physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 114.

3) Weidel, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 158, 1871, S. 365.

4) Vergl. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 426. Salomon, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 16, 1883, S. 198.

5) Vgl. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 426.

von verdünnten Säuren (von Essigsäure nur spärlich) leicht aufgenommen. Ebenso sind seine Verbindungen und fixen Alkalien (auch der Guanin-Kalk) namentlich in warmem Wasser etwas löslich. Diese Löslichkeit steigert sich erheblich, wenn die Flüssigkeit etwas freies, fixes Alkali enthält.

In Ammoniak dagegen ist das Guanin sehr schwer löslich und kann deshalb hierdurch aus seinen Lösungen gefällt werden.

Die salpetersaure Lösung wird durch Silbernitrat gefällt. Das salpetersaure Guanin-Silber löst sich in heißer Salpetersäure, um beim Erkalten der Flüssigkeit vollkommen in feinen Nadeln auszukrystallisieren.

Aus der salzsauren Lösung schießen beim Abdampfen strahlenförmig angeordnete Nadeln oder Prismen von salzsaurem Guanin an, welche zur mikroskopischen Erkennung des Guanins dienen können. Durch säurefreies Wasser werden diese Krystalle zersetzt.

Ferner bewirken aus der salzsauren Lösung Fällungen [1]: konzentrierte Pikrinsäurelösung, Ferridcyankalium- sowie konzentrierte Kaliumbichromatlösung.

Das Guaninpikrat bildet gelbe, mikroskopische Krystallkügelchen oder Drusen gelber Nadeln, welche oft pinselförmige oder farnkrautartige Gebilde darstellen. Die Fällung durch Ferridcyankalium besteht aus gelbbraunen Prismen, während diejenige durch doppeltchromsaures Kali orangerote Prismen darstellt. Letztere Reaktion ist übrigens weniger empfindlich, als die beiden vorhergenannten.

Auch durch Sublimat wird das salzsaure Guanin gefällt.

Eine (in der Siedhitze bereitete) wäßrige Lösung von Guanin-Kalk wird durch essigsaures Kupfer beim Kochen vollkommen gefällt.

Das Guanin giebt dieselbe Murexidprobe wie das Xanthin [2], dagegen tritt bei ihm die Farbenreaktion mit natronhaltigem Chlorwasser sowie die WEIDEL'sche Probe nicht ein.

Zu den Nukleïnbasen steht ferner chemisch und offenbar auch physiologisch in sehr naher Beziehung das Karnin ($C_7H_8N_4O_3$), welches sich neben den ersteren regelmäßig im Muskelsaft findet.

Es wurde zuerst von WEIDEL [3]) im eingedickten amerikanischen Fleischextrakt entdeckt, welcher von der Base etwa 1 Proz. enthält.

Auch in den Muskelauszügen der daraufhin untersuchten Frösche und Süßwasserfische ist das Karnin gefunden worden [4].

Wie bereits WEIDEL festgestellt hat, geht das Karnin bei der Oxydation mittels Bromwassers oder Salpetersäure in Hypoxanthin über, woraus sich seine Verwandtschaft auch zu den übrigen Nukleïnbasen ergiebt.

Im Gegensatz zu letzteren wird das Karnin aus den Muskelextrakten — zugleich mit den Eiweißstoffen, der Phosphorsäure und

---

1) CAPRANICA, Vorläufige Mitteilung einiger neuen Guanin-Reaktionen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 233. Eine eingehende Beschreibung der Guaninverbindungen findet sich bei C. WULFF, Beiträge zur Kenntnis der Nukleïnbasen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 477 u. ff.

2) STRECKER, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 108, 1858, S. 137.

3) WEIDEL, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 158, 1871, S. 353.

4) W. KRUKENBERG u. WAGNER, Sitzungsber. d. Phys.-med. Ges. zu Würzburg, 1883, S. 58 sowie Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 25.

etwas Salzsäure — durch basisches Bleiacetat als Karninblei in der Kälte gefällt, welches sich aber beim folgenden Auskochen des Niederschlages in siedendem Wasser vollkommen auflöst. Sättigt man jetzt die noch heiße Lösung mit Schwefelwasserstoff, so wird das Karnin frei und geht in die Flüssigkeit über, die zur Darstellung der Base, nach der Entfernung des Schwefelbleies, stark zu konzentrieren ist.

Durch Zusatz von konzentrierter Silbernitratlösung wird aus der Flüssigkeit neben Chlorsilber salpetersaures Karninsilber gefällt. Man entfernt ersteres durch etwas Ammoniak und zersetzt das im Rückstande bleibende Karninsilber nach dem Suspendieren in wenig heißem Wasser durch Schwefelwasserstoff. Die heiß filtrierte Lösung enthält nunmehr reines Karnin, welches noch durch Tierkohle entfärbt und durch Alkohol gefällt werden kann.

Das Karnin bildet undeutlich krystallinische Massen, welche, unlöslich in Alkohol, sich schwer in kaltem, leicht dagegen in heißem Wasser lösen.

Die völlig neutral reagierende wäßrige Lösung wird durch Silbernitrat gefällt. Das entstehende Karninsilbernitrat ist in Salpetersäure sowie in Ammoniak unlöslich.

Ein weiteres Fällungsmittel der wäßrigen Lösung bildet das basisch essigsaure Blei (doch darf dasselbe neutrales Bleiacetat nicht enthalten), und zwar im Gegensatz zu den eigentlichen Nukleïnbasen, während andererseits viele Fällungsmittel dieser Basen, wie namentlich das Sublimat, die Pikrinsäure und das Kupferacetat, beim Karnin versagen.

Die Lösung des Karnins in warmer, starker Salzsäure läßt beim Erkalten Rosetten von glasglänzenden Nadeln anschießen. Das salzsaure Karnin wird im Gegensatz zu den entsprechenden Verbindungen der meisten Nukleïnbasen durch säurefreies Wasser nicht zersetzt.

Giebt man zu der Lösung des salzsauren Karnins Platinchlorid, so scheidet sich nach längerem Stehen das Chloroplatinat als goldgelbes, sandiges Pulver ab.

Das Karnin giebt, falls es von Xanthin völlig frei ist, keinerlei Farbenreaktionen.

Die stickstoffhaltigen Extraktivstoffe des Muskels sind mit den aufgezählten Körpern keineswegs erschöpft. Nur die näher untersuchten Verbindungen sind erwähnt worden.

Von weniger bekannten Stoffen sollen noch angeführt werden:

Die Inosinsäure, $C_{10}H_7N_2O_{11}$, welche von LIEBIG[1]) zuerst aus Rindsmuskeln isoliert wurde. Später ist dieselbe sowohl aus dem Fleisch verschiedener anderer Säuger (Kaninchen, Katze), als auch dem der Vögel (Huhn, Taube, Ente) und verschiedener Fische in wechselnder Menge gewonnen worden[2]). Die größten Quantitäten davon fand CREITE im Entenmuskel, nämlich 0,26 Proz. inosinsauren Baryt. Die Inosinsäure selbst ist amorph, dagegen bildet sie mit den Alkalien und den alkalischen Erden krystallinische Salze.

Endlich beschreiben KRUKENBERG und WAGNER[3]) eine ganze

---

1) J. v. LIEBIG, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 62, 1847, S. 257.

2) Vergl. GREGORY, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 64, 1847, S. 106. MEISSNER, Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 31, 1868, S. 144. CREITE, ebendas., Bd. 36, 1869, S. 195.

3) W. KRUKENBERG u. WAGNER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 28—35.

Reihe von chemisch bisher nicht definierbaren, aber wahrscheinlich ebenfalls stickstoffhaltigen, gut krystallisierenden Substanzen, welchen sie bei ihren Untersuchungen der Frosch- und Fischmuskeln begegneten.

Auch die von LIMPRICHT [1]) aus Fischmuskeln dargestellte, aber sonst kaum untersuchte Protsäure mag hier Erwähnung finden.

Von Gasen enthält der Muskel neben Spuren von Stickstoff reichlich Kohlensäure.

Wie bereits früher mitgeteilt wurde (vergl. Teil I, S. 14), entbindet nach den Versuchen von L. HERMANN sowie von PFLÜGER auch ein isolierter Muskel Kohlensäure, wenn man ihn unter dem evakuierten Recipienten einer Luftpumpe durch künstliche Reize zur Kontraktion bringt. Auch darauf ist hingewiesen worden, daß diese Kohlensäure nur gewissen Spaltungsprozessen im Muskel ihre Entstehung verdanken kann. Dies wird namentlich noch dadurch bestätigt, daß die Quantität der ausgeatmeten Kohlensäure von der Gegenwart des Sauerstoffes völlig unabhängig ist. Ihre Menge wird bei völliger Abwesenheit desselben genau ebenso groß gefunden als unter normalen Verhältnissen.

Weiter hat R. STINTZING [2]) festgestellt, daß im Muskel eine Substanz enthalten ist, welche durch Kochen desselben mit Wasser zerlegt wird und hierbei reichlich Kohlensäure liefert. Dieselbe Substanz wird auch durch die Arbeit des Muskels verbraucht, so daß ein durch Tetanisieren stark ermüdeter Muskel bei der Erhitzung um so weniger Kohlensäure liefert, als er früher bereits entwickelt hat. Die Innervation leistet also in dieser Beziehung dasselbe wie die Wärme.

Der Sauerstoff, welcher zu dieser Kohlensäurebildung erforderlich ist, wird unter normalen Verhältnissen fortwährend vom Muskel aufgenommen und in seinen Zellen aufgespeichert. Dies geht aus Versuchen von LUDWIG und SCZELKOW [3]) hervor, welche nachgewiesen haben, daß bei der künstlichen Durchblutung von Hundemuskeln auch im Ruhezustande nicht allein Kohlensäure an das Blut abgegeben, sondern auch Sauerstoff aus letzterem aufgenommen wird. Tetanisiert man während der Durchblutung den Muskel, so steigert sich sowohl die Sauerstoffaufnahme, als auch die Kohlensäureabgabe, letztere aber in erhöhtem Maße. Die Steigerung der Sauerstoffzehrung läßt sich auch noch in der Ruheperiode, welche der Reizung unmittelbar folgt, deutlich erkennen [4]).

An Aschenbestandteilen liefert der Muskel der höheren Tiere im Mittel etwa 1—1,5 Proz. des frischen Gewebes. Sie bestehen

1) LIMPRICHT, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 127, 1863, S. 188.

2) R. STINTZING, Untersuchungen über die Mechanik der physiol. Kohlensäurebildung, Pflüger's Arch., Bd. 18, 1878, S. 388. Vergl. auch PFLÜGER, Zur Kenntnis der Gase der Organe, ebendas., S. 381.

3) LUDWIG u. SCZELKOW, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 45, II, 1862, S. 190. Vergl. auch M. RUBNER, Versuche über den Einfluß der Temperatur auf die Respiration des ruhenden Muskels, Du Bois' Archiv, 1885, S. 38, sowie MAX VON FREY, Versuche über den Stoffwechsel des Muskels, Du Bois' Arch., 1885, S. 533.

4) M. v. FREY, a. a. O. S. 548.

ganz vorwiegend aus Kaliumphosphat [1]). Ferner enthält die Asche an Basen: Natron, Magnesia, Kalk und Eisenoxyd, an elektronegativen Bestandteilen: Chlor und Schwefelsäure. Letztere ist aber nicht etwa als solche im Muskel enthalten, denn man findet in demselben nur Spuren von Sulfaten. Die Schwefelsäure der Muskelasche wird vielmehr bei der Verbrennung der Eiweißstoffe des Muskels aus dem Schwefel derselben durch Oxydation gebildet. Ihre Menge reicht allein aus, um alle basischen Bestandteile des Muskels abzusättigen [2]). Die Asche des Muskels reagiert deshalb auch stark sauer.

Aus den Analysen von H. SCHULZ [3]) hat sich ergeben, daß die Muskulatur der Herbivoren durchweg einen geringeren Schwefelgehalt aufweist, als die der Omnivoren. Den höchsten Schwefelgehalt fand SCHULZ bei den reinen Karnivoren, und von diesen wieder bei den Fischen und dem Hummer.

Um den Wassergehalt der Muskeln zu bestimmen, müssen dieselben möglichst vom intermuskulären Fett befreit sein, weil das Fettgewebe an sich eine ungemein wasserarme Masse darstellt, so daß beim Einschluß desselben der Wassergehalt des Fleisches meist im umgekehrten Verhältnis zu seinem Fettgehalt stehen würde.

Unter Berücksichtigung dieser Thatsache hat sich im allgemeinen ergeben, daß die Muskulatur der jungen Individuen stets wasserreicher ist, als die der ausgebildeten, während im Greisenalter der Wassergehalt wieder zunimmt. Ungemein wasserreich sind embryonale Muskeln [4]). Sie enthalten im frühesten Stadium nicht weniger als 99,4 Proz. Wasser, welches allmählich bis auf 81,2 Proz. sinkt.

Auch die verschiedenen Muskelgruppen differieren in ihrem Wassergehalt, den größten aber scheint stets das Herz zu besitzen [5]).

Der Wassergehalt der Muskeln beträgt beim Menschen 72—74, im Mittel 73,50 Proz. [6]).

Ferner hat sich aus zahlreichen Fleischanalysen feststellen lassen, daß die Muskel der verschiedenen Tierklassen keinen gleichen Wassergehalt besitzen, indem das Fleisch der Vögel etwas weniger, dasjenige der Kaltblüter dagegen erheblich mehr Wasser enthält, als das der Säugetiere. Den größten Wasserreichtum zeigt indessen die Muskulatur der Wirbellosen.

---

1) Die Aschenbestandteile bei den Fischen und niederen Tieren scheinen hiervon abzuweichen. Nach FREMY und VALENCIENNES findet sich ein Reichtum an Kaliumphosphat nur bei Tieren mit entwickeltem Knochenbau. Bei den Fischen und Wirbellosen herrschen die Erdphosphate vor. (Annal. de chim. et de phys., Bd. 50, 1857, S. 129.)

2) Vergl. G. BUNGE, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 60, wo ausführliche Analysen der anorganischen Bestandteile des Muskels mitgeteilt werden.

3) HUGO SCHULZ, Ueber den Schwefelgehalt menschlicher und tierischer Gewebe, Pflüger's Archiv, Bd. 54, 1893, S. 565 und Bd. 56, 1894, S. 203.

4) Vergl. W. JAKUBOWITSCH, Chemische Zusammensetzung der embryonalen Muskeln, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 14, 1893, S. 355.

5) BISCHOFF, Zeitschr. f. ration. Mediz., Bd. 20, 1863, S. 75. DANILEWSKY, Ueber den Ursprung der Muskelkraft, Charkow 1876 und Zeitschrift f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 151.

6) SCHLOSSBERGER, Chemie der Gewebe, Leipzig 1856, S. 169.

Im Mittel findet sich in den Muskeln:

	bei Säugern[1])	bei Vögeln[2])	bei Kaltblütern[3])
an Wasser	75,5	73,0	78,8
an festen Stoffen	24,5	27,0	21,2

Im mageren entbluteten Muskelfleisch von Säugern werden in der Regel 3,4 Proz. Stickstoff angenommen. Doch sind diese Daten bei genauen Stoffwechselversuchen jedesmal durch die Analyse zu kontrollieren, da sie ganz erheblich schwanken können. Das Muskelfleisch von Hühnern enthält nach den Untersuchungen von A. KOSSEL[4]) bedeutend mehr, nämlich 4,4 Proz. Stickstoff. Dieser Stickstoff des Muskels ist nicht lediglich in Proteïnsubstanzen, sondern zum geringen Teil auch in den Fleischbasen enthalten, welche indessen quantitativ so zurücktreten, daß sie bei Berechnungen des Eiweißgehaltes vom Muskel bei Stoffwechseluntersuchungen kaum in Betracht kommen.

Zum Schluß seien hier die wichtigsten Muskelbestandteile, soweit deren Mengen bestimmt worden sind, noch einmal zusammengestellt:

	Mittlere prozent. Zusammensetzung		
	des frischen Säugetiermuskels	des frischen menschlichen Muskels	Autoren
Wasser	75,5	73,5	SCHLOSSBERGER, DANILEWSKY
Feste Stoffe	24,5	26,5	
Organische Stoffe	23,5	25,5	
Anorganische Stoffe	1,0	1	LIEBIG
Myosin	7,74	3,68	DANILEWSKY
Muskulin	0,5		DEMANT
Serumalbumin	1,6		DEMANT
In neutralen Flüssigkeiten unlösliche Eiweißstoffe, Proteïde und Albuminoïde	15,25	16,18	SCHLOSSBERGER
Kollagen (des intermuskulären Bindegewebes)	3,16	1,99	SCHLOSSBERGER
Fett	3,71	3,27	SCHLOSSBERGER
Glykogen	0,7—1,0		BÖHM
Milchsäure	0,1—1,0		BÖHM, DEMANT
Inosit	0,003		JAKOBSEN
Kreatin	0,21—0,28	0,282—0,316	C. VOIT, F. HOFFMANN
Xanthin	0,01—0,1 (bei Vögeln) bestimmt		KOSSEL
Hypoxanthin	0,04—0,12		KOSSEL
Guanin	0,005		KOSSEL
Phosphorsäue	0,4674		BUNGE
Chlor	0,0672		BUNGE
Kali	0,4654		BUNGE
Natron	0,0770		BUNGE
Kalk	0,0086		BUNGE
Magnesia	0,0412		BUNGE
Eisenoxyd	0,0057		BUNGE

1) Vergl. hierüber: K. B. HOFMANN, Lehrb. d. Zoochemie, Wien 1877, sowie DANILEWSKY, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 7, 1883, S. 149.

2) SCHLOSSBERGER, Chemie der Gewebe, Leipzig 1856, S. 169, sowie A. KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 13.

3) DANILEWSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 149.

4) A. KOSSEL, a. a. O.

Die glatten Muskeln zeigen in ihrem chemischen Verhalten von den quersgestreiften kaum Abweichungen.

Dagegen finden sich bei den ursprünglich als Muskeln angelegten elektrischen Organen der Fische, ihrer veränderten Funktion entsprechend, gegenüber der kontraktilen Muskulatur erhebliche Differenzen.

TH. WEYL [1]) bestimmte den Wassergehalt des elektrischen Organs verschiedener Torpedoarten zu 88,8 Proz., sowie seinen mittleren Aschengehalt zu 1,6 Proz.

Auffallend ist der Reichtum der Asche des Organs an Natrium im Gegensatze zum Kalium. Vielleicht erklärt sich derselbe aus dem Ueberwiegen der Natriumsalze im Meerwasser. Es wird vielfach behauptet, daß überhaupt die Meeresbewohner kochsalzreicher seien, als die Landtiere, ja nach BUNGE [2]) richtet sich ganz allgemein der Kochsalzgehalt der Organismen nach dem Kochsalzgehalt ihrer Umgebung. Wie weit diese Ansicht berechtigt ist, bleibt dahingestellt. Die zweifellos vorhandenen Ausnahmen von dieser Regel sucht BUNGE mit Hilfe der Descendenztheorie zu erklären.

Besonders untersucht ist ferner die eigentümliche, milchfarbene, in hohem Maße quellungsfähige, gelatinöse Substanz, welche sich zwischen den elektrischen Platten befindet und die — abgesehen vom Wasser — in dem Organe alle anderen Stoffe an Menge bei weitem übertrifft und diesem sein charakteristisches Aussehen verleiht [3]).

Dieser Körper läßt sich dem elektrischen Organ durch höchst verdünnte Natronlauge entziehen, wenn das Gewebe zuvor mit Alkohol und Aether extrahiert wurde. Aus der schwach alkalischen Flüssigkeit wird dann die Substanz durch verdünnte Essigsäure gefällt.

Sie zeigt äußerlich das Verhalten der Mucine und wird daher auch von WEYL als Torpedomucin bezeichnet.

Doch läßt sich durch Kochen mit Mineralsäuren keine Substanz daraus abspalten, welche alkalische Kupferlösung reduziert. Jedenfalls handelt es sich um ein Proteïd, wofür auch der geringe Stickstoffgehalt der Verbindung (13 Proz.) spricht.

Ferner isolierte WEYL aus dem frischen Organ durch 10 Proz. Kochsalz eine Globulinsubstanz, welche ihrem Koagulationspunkte nach (55—60° C) Myosin ist.

Von Extraktivstoffen sind endlich, wie auch im Muskel, nachgewiesen: Kreatin, Harnstoff, Xanthin und Inosit. Außerdem Fett, Lecithine und Cholestearin.

Im Leben reagiert das nicht gereizte elektrische Organ neutral oder alkalisch, um bei der Thätigkeit und beim Absterben eine saure Reaktion anzunehmen [4]). Es stimmt also auch hierin mit dem Muskel überein.

---

1) TH. WEYL, Physiolog. und chem. Studien an Torpedo, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 541; hier findet sich auch die übrige Litt.

2) G. BUNGE, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 172, 1874, S. 16 sowie Lehrb. d. physiol. Chem., 1889, S. 120 u. 121.

3) TH. WEYL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 525.

4) DU BOIS-REYMOND, Arch. f. Anat. und Physiol., 1859, S. 846. Vergl. auch BOLL, ebendas., 1873, S. 99. Diese Thatsache ist neuerdings mehrfach bestätigt worden, besonders durch F. RÖHMANN, Du Bois' Arch., 1893, S. 423. Hier finden sich die übrigen Litteraturangaben.

Zweiter Abschnitt.

Das Stützgewebe[1]).

Das Stützgewebe ist ausgezeichnet durch das starke Zurücktreten seiner Formelemente, während dagegen die Hauptmasse dieses Gewebes durch Intercellularsubstanz repräsentiert wird. Diese ist auch die Trägerin der Funktionen dieses Gewebes, in welchem die Formelemente nur insoweit eine Rolle spielen, als sie für die Bildung und Ernährung der Intercellularsubstanz Sorge tragen.

Im Gegensatz zu den im allgemeinen indifferent bleibenden Zellen, geht die Intercellularsubstanz mannigfache Modifikationen ein, wodurch eine Einteilung des Stützgewebes in verschiedene Arten bedingt wird.

Aus einer ursprünglich gemeinsamen Anlage des Mesoderms hervorgegangen, kommt dem Stützgewebe durch seine allgemeine Verbreitung im Organismus eine wichtige Rolle zu. Es bildet überall im Körper die Unterlagen für die Epithelformationen, begleitet die Bahnen der ernährenden Flüssigkeit, verbindet die Formelemente des Muskel- und Nervengewebes zu räumlich abgegrenzten Organen, füllt die Lücken zwischen den einzelnen Organen aus und läßt endlich seine stützende Funktion in dem von ihm geleisteten Aufbau des Skeletts zum vollkommenen Ausdruck gelangen[2]).

Diese verschiedenen Leistungen des Stützgewebes finden in der histologischen, besonders aber auch in der chemischen Siruktur der Intercellularsubstanz einen so prägnanten Ausdruck, daß schon rein äußerlich eine Einteilung des Stützgewebes in Bindegewebe, Knorpel- und Knochengewebe berechtigt erscheint.

Das Bindegewebe. Seine Intercellularsubstanz besteht im allgemeinen aus feinen oder stärkeren Fasern, die in verschiedenen Lagerungsbeziehungen zu einander vorkommen. Zwischen diesen Gebilden finden sich meist feine Spalträume, welche die Anfänge der Bahnen des Lymphstromes darstellen.

Das Material, aus welchem diese Fasern oder Fibrillen, wie sie genannt werden, bestehen, ist im wesentlichen das Kollagen, dessen

---

1) Die Erkenntnis, daß die verschiedenen Stützgewebe in einem verwandtschaftlichen Zusammenhange stehen, ist Virchow zu verdanken. Er hat diese Gewebe zuerst als „Bindesubstanzen“ zusammengefaßt.

2) Vergl. C. Gegenbaur, Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Leipzig 1883, S. 30.

chemische Stellung und Reingewinnung bereits früher (vergl. Teil I, S. 46) eingehend besprochen wurde.

Die kollagenen Fibrillen quellen etwas in Wasser, stärker in Essigsäure und in verdünnten Alkalien, ohne sich indessen in der Kälte in diesen Flüssigkeiten zu lösen. Die Quellung in Essigsäure wird durch die Gegenwart von Kochsalz beeinträchtigt und selbst verhindert. Auch kann bereits in Essigsäure gequollenes Kollagen durch Eintragen von Kochsalz in die Flüssigkeit wieder zum Schrumpfen gebracht werden. Kocht man das Kollagen mit Wasser, so geht es in Lösung unter Bildung von Leim, welcher beim Erkalten gelatinierend erstarrt. Wichtig ist auch die Unverdaulichkeit der kollagenen Fibrillen im Pankreassaft (vergl. Teil I, S. 204).

Digeriert man reines Bindegewebe in der Kälte während 48 Stunden mit halbgesättigtem Kalkwasser und übersättigt dieses dann mit Essigsäure, so erhält man sogleich oder nach einigem Stehen einen in der überschüssigen Säure unlöslichen Niederschlag, welcher aus Mucin besteht[1]). Dieses Mucin findet sich im Bindegewebe reichlich, besonders dort, wo die kollagenen Fibrillen in paralleler Anordnung zu weißen, atlasglänzenden Bündeln sich vereinigen, um als Sehnen die Verbindung der Muskeln mit dem Skelette herzustellen.

W. Loebisch[2]) hat aus der in dünne Querscheiben zerschnittenen Achillessehne vom Rinde ein eiweißfreies Mucin dargestellt, für welches er — durch die Ermittelung derjenigen Kalimenge, mit der das Mucin eine neutrale Verbindung liefert — das Molekulargewicht 3936 berechnete. Es würde hiernach dem Sehnenmucin die Formel $C_{160}H_{256}N_{32}S.O_{80}$ zukommen.

Seine Eigenschaften sind im allgemeinen dieselben, wie diejenigen der übrigen Mucine (vergl. Teil I, S. 36). Allenfalls mag noch hinzugefügt werden, daß das Sehnenmucin nicht nur in Essigsäure, sondern auch in Salzsäure von 5 Proz. kaum löslich ist. Erst in stärkerer Salzsäure löst es sich allmählich. Von verdünnten Alkalien wird es weniger leicht denaturiert, als die übrigen Mucine. Man erkennt dieses aus dem Gelöstbleiben des mit Lauge behandelten Mucins beim nachfolgenden Neutralisieren ebenso, wie aus seiner Fällung beim Uebersäuern der alkalischen Lösung mittels Essigsäure. Aehnlich resistent erweist sich das Sehnenmucin gegen starke Säuren. Auch verliert es weder durch Trocknen, noch durch Einwirkung von Alkohol, noch endlich durch Kochen mit Wasser seine Löslichkeit in verdünntem Kalkhydrat.

Außer Mucin kann man auch eine gewisse Menge Eiweiß[3]) aus jedem Bindegewebe extrahieren, wenn man dasselbe, fein zerschnitten, mit destilliertem Wasser oder Kochsalzlösung durchknetet, oder einfacher mit verdünnter Natronlauge behandelt. Diese Eiweißstoffe — Serumalbumin und Serumglobulin — scheinen zum Teil in wäßriger Lösung die kollagenen Fibrillen zu durchtränken, zum anderen Teil sind sie in den Formelementen des Bindegewebes enthalten, deren Protoplasma sie bilden.

An gewissen Lokalitäten des Körpers wird das Bindegewebe

---

1) Rollet, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 39, 1860, S. 308.

2) W. Loebisch, Ueber Mucin aus der Sehne des Rindes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 40.

3) W. Loebisch, a. a. O. S. 43.

durch das Auftreten von Fäden aus Elastin (vergl. Teil I, S. 45) neben den kollagenen Fibrillen modifiziert.

Diese stark lichtbrechenden, bald feinen, bald gröberen elastischen Fasern bilden meist weite oder dichtere netzartige Verbindungen. Treten weiterhin die kollagenen Fibrillen gegen die elastischen Netze zurück, so entsteht das sogenannte „elastische Gewebe".

Dieses tritt in bindegewebigen Membranen auf, in den Fascien sowie in der Grundlage der Schleimhäute. Ebenso wie die kollagenen Fibrillen können dann weiterhin auch die elastischen Fasern zu Bündeln zusammentreten. Es entstehen so die durch ihre weiß-gelbliche Färbung ausgezeichneten elastischen Bänder. Beim Menschen gehören hierzu die Ligamenta intercruralia oder flava, bei den Rindern auch das Lig. nuchae, welches dagegen beim Menschen im wesentlichen aus Kollagen besteht. Endlich können auch durch Ausbreitung nach der Fläche elastische Membranen, wie in den Wandungen der Arterien, zur Ausbildung gelangen.

Da das Elastin weder durch Essigsäure, noch durch Kalilauge im geringsten verändert wird, so treten die elastischen Fasern bei der Einwirkung dieser Agentien, durch welche die kollagenen Fibrillen quellen, glasig und hell werden, mikroskopisch sehr deutlich hervor.

In der Schleimhaut des Verdauungstraktus, aber auch an einigen anderen Orten, wie in der Thymus und der Milz, beobachtet man eine besondere Art von Bindegewebe, welches meist als „retikulierte" Form desselben bezeichnet wird, weil es histologisch dadurch charakterisiert ist, daß sich die Fibrillenbündel in feinere netzförmige Bildungen aufgelöst haben.

Dieses feine Netzwerk läßt hier und dort an den Knotenpunkten die Bindegewebszellen erkennen, meist in reduzierter Form mit hervortretendem Kern, während das Protoplasma derselben mehr oder weniger geschwunden ist. Die Lückenräume dieses Bindegewebes sind zum Teil erfüllt mit Zellen indifferenter Natur, welche durch amöboide Bewegung der Lokomotion fähig sind. Da diese Zellen hier zu entstehen scheinen, indem sie durch Teilung sich vermehren, wird die in Rede stehende Gewebsform auch als „cytogenes Bindegewebe" aufgeführt. Im übrigen werden die Maschenräume auch von Lymphe durchströmt, und da überhaupt die gesamte Bildung zum Lymphgefäßsystem in nächster Beziehung steht, indem sie sich ganz wesentlich am Aufbau der Lymphdrüsen beteiligt, scheint endlich auch die Benennung „adenoïdes Bindegewebe" für dieselbe gerechtfertigt.

M. Siegfried [1]) hat in neuerer Zeit gezeigt, daß dieses retikulierte, cytogene oder adenoïde Bindegewebe auch in Bezug auf seine chemische Zusammensetzung von dem gewöhnlichen Bindegewebe abweicht.

Wird nämlich Darmschleimhaut nach der Abtrennung von der Submucosa successive mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Natronlauge gehörig ausgelaugt und dann zur Beseitigung der Lymphzellen der Pankreasverdauung unterworfen, so hinterbleibt nach der erneuten Behandlung mit Wasser, Alkohol und Aether das retikulierte Gewebe in Strähnen von hellgrauer Farbe, welche in Wasser zu zarten, porösen Häuten von der Struktur der ursprünglichen Mucosa aufquellen. Die

---

1) M. Siegfried, Ueber die chemischen Eigenschaften des retikulierten Gewebes, Habilitationsschrift, Leipzig 1892.

mikroskopische Untersuchung zeigt, daß dieselben frei sind von elastischen Fasern und zelligen Gebilden. Kocht man dieses reine retikulierte Bindegewebe eine halbe Stunde lang mit Wasser, so wird nur ein Teil desselben unter Leimbildung gelöst, während ein anderer Teil als feines lockeres Pulver zurückbleibt. Letzteres wird von SIEGFRIED als Retikulin bezeichnet.

Dasselbe ist eine in verdünnten Säuren und Alkalien fast unlösliche und unverdauliche Proteïnsubstanz, welche Schwefel und etwas Phosphor enthält, im übrigen aber die Zusammensetzung der einfachen Eiweißstoffe besitzt. Wie das Kollagen giebt auch das Retikulin die MILLON'sche Probe nicht.

Beim Erhitzen mit verdünnten Alkalien wird die phosphorhaltige Gruppe abgespalten, und es hinterbleibt ein phosphorfreier, aber immer noch schwer löslicher Eiweißkörper. Zersetzt man denselben mittels heißer Salzsäure, so entsteht kein Tyrosin, dagegen neben Schwefelwasserstoff und Ammoniak Amidovaleriansäure, Lysin und Lysatinin.

Ob das retikulierte Bindegewebe aus einem Gemenge von Kollagen und Retikulin besteht, oder aber aus einer chemischen Verbindung, welche bei der Einwirkung siedenden Wassers in Leim und Retikulin zerfällt, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

„Gallertiges oder schleimiges Bindegewebe" ist in mehr oder weniger modifizierter Form bei den niederen Tieren sehr verbreitet, während dasselbe, unter starker Reduktion seiner zelligen Elemente, bei den höheren Tieren, wenigstens in ihrem ausgebildeten Zustande, nur als Glaskörper im Auge angetroffen wird [1]). Dagegen bildet in einem frühen Entwickelungsstadium diese gallertige Modifikation des Bindegewebes auch bei den höheren Tieren die Vorstufe aller übrigen Bindegewebsformen und wird daher auch als „embryonales Bindegewebe" bezeichnet. Am längsten bekannt ist dasselbe als Grundgewebe der Nabelschnur, hier WHARTON'sche Sulze genannt [2]).

Die Intercellularsubstanz dieser Bindegewebsmodifikation ist durchscheinend oder leicht getrübt, homogen, weich, zuweilen gallertig oder halbflüssig. Sie umschließt Bindegewebszellen von meist verästelter Gestalt, deren Ausläufer miteinander verbunden sind und so ein Maschennetz bilden, welches aus feinsten kollagenen [3]) Fäden oder Häuten besteht.

In chemischer Beziehung ist die Intercellularsubstanz des gallertigen Bindegewebes namentlich ausgezeichnet durch ihren hohen Wassergehalt [4]) sowie durch das starke Zurücktreten des Kollagens,

---

1) Ueber den Glaskörper des Auges vergleiche die umfassende Untersuchung von C. TH. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 244—254. Hier findet sich auch eine Kritik aller früheren Arbeiten über diesen Gegenstand.

2) OBOLENSKI, Ueber das Mucin des Nabelstranges, Pflüger's Archiv, Bd. 4, 1871, S. 349. JERNSTRÖM, Ueber das Mucin des Nabelstranges, Maly's Jahresberichte für Tierchemie, Bd. 10, 1880, S. 34. R. YOUNG, Journ. of Physiology, Bd. 16, 1894, S. 325.

3) Vergl. TH. MÖRNER, a. a. O. S. 253.

4) Nach GORUP-BESANEZ enthält das gewöhnliche Bindegewebe 79,6, der Glaskörper des Auges dagegen 98,7 Proz. Wasser (Lehrb. d. physiol. Chemie, 1874, S. 69).

welches bisweilen gänzlich vermißt wird [1]), während neben Eiweißstoffen [2]) Mucine oder mukoïde Substanzen die organischen Bestandteile des Gewebes bilden.

Das gewöhnliche Bindegewebe kann endlich auch durch eine Veränderung seiner zelligen Elemente modifiziert werden.

Es geschieht dies zunächst dort, wo das Gewebe die kleinen Arterien begleitet, durch das Auftreten von kleinen oder größeren Fettkörnchen im Protoplasma der Bindegewebszellen. Hierdurch wird anfänglich die Form der Zelle nicht alteriert. Später aber wird das Protoplasma bei der zunehmenden Vergrößerung des Fetttropfen zu einer denselben überkleidenden Schicht umgestaltet, in welche auch der abgeplattete Kern gedrängt erscheint.

Die Fettzellen können auf diese Weise eine erhebliche Ausdehnung erfahren und gegenüber der kollagenen Intercellularsubstanz prävalieren, weshalb diese Art des Bindegewebes meist als „Fettgewebe“ bezeichnet wird.

Die Fetttropfen bestehen ausnahmslos aus Palmitin, Stearin und Oleïn. Daneben fehlen Lecithine und Cholesterin, geringe Mengen freier Fettsäuren sowie ein gelbes Lipochrom wohl niemals, während die Glyceride der Kapron- und Valeriansäure nur bei einzelnen Tieren, und dann stets nur in sehr geringen Mengen, sich den genannten Fetten beimischen [3]). Auch die Zusammensetzung der Lipome weicht qualitativ von derjenigen des normalen Fettgewebes nicht ab [4]).

Die Quantitätsverhältnisse der drei hauptsächlich vorkommenden Fettarten wechseln nun bei den verschiedenen Tieren erheblich, bei demselben Individuum jedoch innerhalb nicht zu weiter Grenzen, je nach der Lokalisation, woraus es sich erklärt, daß der Schmelzpunkt der Fette je nach ihrer Herstammung differiert. Er wird naturgemäß um so niedriger liegen, je reicher das betreffende Fettgemisch an Oleïn ist. Während z. B. der mittlere Schmelzpunkt des menschlichen Fettes bei 25° C liegt, wird der Hammeltalg erst bei etwa 50° C, der Pferdetalg sogar erst bei 65° C flüssig.

Untersucht man die Fettzellen mikroskopisch, so lassen sich darin sehr häufig nadelförmige Krystalle erkennen. Dieselben bestehen aus Palmitin und Stearin, welche sich nach dem Tode infolge der eingetretenen Abkühlung teilweise ausscheiden, während das übrige Fett noch im flüssigen Zustande verharrt.

Da die abgelagerten Fette fast wasserfrei sind, ist auch das Fettgewebe prozentisch um so ärmer an Wasser, je reicher es an Fett ist [5]). Auf dieses antagonistische Verhalten zwischen Wasser

---

1) Schlossberger, Chemie der Gewebe, Heidelberg 1856, Bd. 1, S. 119.

2) Vergl. A. Cahn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 224 u. 225, sowie Mörner, a. a. O. S. 246.

3) Chevreul, Chemische Untersuchungen über die tierischen Fette, Paris 1823.

4) Vergl. besonders O. Schulz u. Schwalbach, Ueber die chemische Zusammensetzung des Lipoms, Pflüger's Archiv, Bd. 55, 1893, S. 231, sowie W. Ruppel, Chemische Untersuchung eines Lipoms, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 13, 1895, S. 101.

5) Ueber den Wassergehalt der fetten und mageren Tiere vergl. L. Pfeiffer, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 370, wo sich die ältere Litteratur besprochen findet.

und Fett wurde bereits mehrfach hingewiesen (vergl. Teil I, S. 319 und oben S. 38).

Ferner können Farbstoffe im Inneren der Bindegewebszellen in der Form feiner Pigmentkörnchen auftreten, so daß größere Strecken von Bindegewebe in bestimmter Färbung bräunlich oder schwärzlich sich darstellen, wie dies namentlich in der Pia mater des Gehirns und in der Suprachoroïdea des Augapfels der Fall ist. Nur das letztere Pigment, das sogenannte „Fuscin", ist untersucht worden [1]). Seine Eigenschaften sollen bei der Besprechung der Gewebe des Auges mitgeteilt werden.

Endlich sei hier erwähnt, daß die chemische Untersuchung der Chorda dorsalis von Petromyzon [2]) sowie vom Stör [3]) keinerlei Anhaltspunkte ergeben haben für die ältere Anschauung, daß auch dieses Gebilde der Bindegewebsgruppe oder überhaupt dem Stützgewebe angehört. Histologisch besteht dasselbe aus Zellen mit dünnen Wandungen, welche letztere einzig und allein die Intercellularsubstanz vorstellen. Kossel fand die Chorda überaus reich an Wasser. Sie enthielt davon 96 Proz., während der umgebende Knorpel der Wirbelsäule nur 81,5 Proz. Wasser ergab. In dem trocknen Rückstande wurden 13 Proz. Glykogen und hauptsächlich ein fibrinähnlicher Eiweißkörper nachgewiesen, dagegen weder Kollagen, noch Elastin, Mucin oder eine mucinähnliche Substanz. Die typischen gewebsbildenden Stoffe des Bindegewebes fehlen darin gänzlich. Demnach verleiht ihr hoher Wasser- und Glykogengehalt der Chorda den Charakter eines embryonalen Gewebes.

Das Knorpelgewebe erscheint histologisch weniger kompliziert als das Bindegewebe. Die im allgemeinen rundlichen oder ovalen Zellen werden von einer mehr oder weniger homogenen Intercellularsubstanz umgeben, welche meist nur in der nächsten Umgebung der Zellen ihre Gleichmäßigkeit verliert, indem sie jedes Formelement mit einer sich etwas abhebenden Schicht kapselartig umgiebt. Ob diese Kapsel von der übrigen Intercellularsubstanz in ihrer chemischen Struktur differiert, ist unbekannt.

Die Stützfunktion des Knorpelgewebes ist durch die größere Resistenz der Intercellularsubstanz gegenüber dem Bindegewebe erheblich gesteigert. Es findet daher bei der Skelettbildung reichliche Verwendung. Das Knorpelgewebe bildet nämlich den Vorläufer des knöchernen Skeletts, erhält sich in diesem an vielen Teilen, namentlich an den Gelenkflächen und an den Rippen und tritt auch im Integument als Ohrknorpel auf. Das Knorpelgewebe geht, abgesehen von den freien Gelenkflächen, an seinen Grenzen meist in Bindegewebe über, indem die Zellen eine gestreckte Form annehmen und die Intercellularsubstanz allmählich durch Faserzüge dargestellt wird. Je nach der Beschaffenheit der Intercellularsubstanz unterscheidet man das Knorpelgewebe als Hyalinknorpel, Faserknorpel und Netzknorpel.

Die verbreitetste Form ist der Hyalinknorpel mit homogener,

---

1) N. Sieber, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 20, 1885, S. 362.

2) Stenberg, Du Bois' Arch., 1881, S. 105.

3) A. Kossel, Ueber die Chorda dorsalis, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 331.

weißlicher oder leicht bläulich-weißer Intercellularsubstanz, welche in dünnen Schichten durchscheinend ist.

Durch Einlagerung von Kalksalzen kann dieser Knorpel etwas modifiziert werden, was man sowohl als Vorbereitung für die Ossifikation, als auch als Alterserscheinung wahrnimmt. Man findet daher im Hyalinknorpel, je nach dem Grade seiner Verkalkung, einen sehr schwankenden Aschengehalt. Zieht man aber aus dem Korpel mittels verdünnter Säuren die Kalksalze aus, so zeigt die Intercellularsubstanz das gewöhnliche homogene Ansehen.

Merkwürdig ist die Thatsache, daß bei gewissen Seefischen nicht Kalksalze, sondern Kochsalz im Knorpel zur Ablagerung gelangen kann. PETERSEN [1]) fand im frischen Knorpel eines Haifisches (Scymnus borealis) 74,2 Proz. Wasser, 8 Proz. organische Substanz und 17,7 Proz. Asche, von dieser nicht weniger als 94,2 Proz. Kochsalz. Diese Menge würde genügen, um im Knorpel eine konzentrierte Kochsalzlösung zu bilden, was in einem lebenden Gewebe nicht denkbar ist. Es bleibt daher nur die Annahme, daß sich das Salz in einer organischen unlöslichen Verbindung befindet und so der Säftemasse entzogen wird. Dies ist um so wahrscheinlicher, als das frische Fleisch des Tieres nur 1,1 Proz. unverbrennliche Bestandteile enthielt.

Der Faserknorpel bildet den Uebergang zum Bindegewebe. Die Intercellularsubstanz erscheint von feinstreifigen Zügen durchsetzt oder läßt größere fibrilläre Bildungen, welche aus Kollagen bestehen, sichtbar werden.

Im stark elastischen, gelblich gefärbten Netzknorpel treten in der Zwischensubstanz elastische Fasern in netzförmiger Anordnung auf.

Der Wassergehalt des Rippen- (Hyalin- und Faser-) sowie des Kniegelenk- (Hyalin-)Knorpels ist von HOPPE-SEYLER [2]) zu 67, bezw. zu 73 Proz. bestimmt worden. Ferner fand er darin 2,2 bezw. 1,5 Proz. Asche, darunter über 70 Proz. Alkalisulfat, wobei indessen zu bemerken ist, daß ein großer Teil dieser Schwefelsäure als Chondroïtinschwefelsäure im Gewebe organisch gebunden ist.

Die Knorpelzellen sind der Einwirkung von Säuren und Alkalien gegenüber sehr widerstandsfähig und bisher nicht näher analysiert worden. Daß sie häufig Glykogen enthalten, scheint durch ihr Verhalten gegen Jodlösung hervorzugehen. Durch längeres Hungern eines Tieres kann das Glykogen zum Verschwinden gebracht werden [3]).

Ferner findet sich in den Knorpelzellen eine gewisse Menge Fett [4]).

---

1) P. PETERSEN und F. SOXHLET, Ueber die Zusammensetzung des Knorpels vom Haifisch, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 7, 1873, S. 179.

2) F. HOPPE-SEYLER, De cartilaginis structura, Inaug.-Diss. Berlin 1850. M. PICKARDT fand in den Kehlkopfknorpeln vom Rind 40—57 Proz. Wasser (M. PICKARDT, Ueber die chemischen Bestandteile des Hyalinknorpels, Inaug.-Diss. Berlin 1891).

3) Vergl. D. BARFURTH, Vergleichend-histochemische Untersuchungen über das Glykogen, Arch. f. mikr. Anat., Bd. 25, 1885, S. 300—303. Hier finden sich auch die älteren Untersuchungen besprochen.

4) Nach VON BIBRA enthält der trockene Knorpel 3—5 Proz. Fett (VON BIBRA, Chemische Untersuchungen über Knochen und Zähne, 1844, S. 412).

Die Intercellularsubstanz des Knorpelgewebes löst sich bei längerem Kochen mit Wasser größtenteils auf, es bildet sich ein Leim, welcher ganz wie der aus Bindegewebe zu erhaltende beim Stehen in der Kälte zu einer Gallerte erstarrt. Daß dieser, früher Chondrin [1]) genannte Knorpelleim nichts anderes ist als ein Gemisch von gewöhnlichem Glutin und in Wasser löslichen Alkalisalzen der Chondroïtinschwefelsäure (vergl. Teil I, S. 38), welche als hyaline Substanz zur Klasse der Glykoproteïde gehört, wurde bereits früher ausführlich mitgeteilt (vergl. Teil I, S. 48).

Hieraus ist also zu schließen, daß die Intercellularsubstanz des Knorpelgewebes, neben Kollagen, Chondroïtinschwefelsäure an Alkali gebunden enthält.

Außerdem aber findet sich diese Chondroïtinschwefelsäure im Knorpel auch in sehr lockerer, salzähnlicher Verbindung mit eiweißartigen und kollagenen Stoffen. Zum Teil bleiben diese Verbindungen bei der durch Kochen mit Wasser erfolgenden Leimbildung zurück, ein größerer Teil aber geht hierbei mit dem Leim und den chondroïtinschwefelsauren Alkalien in die Flüssigkeit über, wahrscheinlich unter Bildung löslicher Doppelsalze, welche neben Leim oder Eiweißstoffen noch Alkali enthalten [2]). Durch Zusatz einer Säure werden diese Doppelsalze unter Abspaltung des Alkalis zersetzt, und man erhält einen Niederschlag, welcher aus Chondroïtinschwefelsäure, aber auch aus Verbindungen der Chondroïtinschwefelsäure mit Eiweiß- und Leimstoffen besteht. Ein Gemenge dieser Verbindungen ist nach SCHMIEDEBERG das von MÖRNER [3]) aus Knorpel dargestellte „Chondromukoïd".

Das Vorkommen der Chondroïtinschwefelsäure im Knorpel steht vielleicht mit der morphologischen Struktur desselben im Zusammenhang. Denn nicht nur in allen untersuchten Knorpelarten, sondern auch in den pathologisch auftretenden Enchondromen, deren Gewebe histologisch durchaus als Knorpel zu bezeichnen ist, vermochte MÖRNER Chondroïtinschwefelsäure aufzufinden [4]). Im übrigen hat sich diese Substanz nur noch in den inneren Schichten der großen Arterien [5]) sowie in der amyloïd degenerierten Leber nachweisen lassen [6]).

Der Knorpel enthält wie das Bindegewebe stets auch lösliche Eiweißstoffe, namentlich Globulin, welche man durch Auslaugen mittels verdünnter Kochsalzlösung gewinnen kann.

---

1) Vergl. JOHANNES MÜLLER, Ueber die Struktur und die chemischen Eigenschaften der tierischen Bestandteile der Knorpel und Knochen, Annalen der Physik und Chemie, Bd. 38, 1836, S. 295.

2) Vergl. O. SCHMIEDEBERG, Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels, Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 28, 1891, S. 46 und 47 (Separ.). Ein derartiges Doppelsalz wird von SCHMIEDEBERG „Glutinchondrin-Kalium" genannt, worin die Chondroïtinschwefelsäure der Kürze halber als „Chondrin" bezeichnet ist.

3) Vergl. TH. MÖRNER, Chemische Studien über den Trachealknorpel, Skandin. Arch. f. Physiologie, Bd. 1, 1889, S. 210.

4) TH. MÖRNER, Einige Beobachtungen über die Verbreitung der Chondroïtinschwefelsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 357.

5) TH. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 20, 1895, S. 361—362.

6) ODDI, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 33, 1894, S. 376.

Der bei der Leimbildung aus Knorpel im Rückstande bleibende Anteil besteht beim Netzknorpel aus Elastin. Ferner findet man unter diesen Umständen Chondroïtinschwefelsäure, welche an Eiweiß gebunden ist, etwas koaguliertes Eiweiß und regelmäßig bei allen Knorpelarten, falls sie von erwachsenen Tieren stammen, einen eigentümlichen Eiweißstoff, den MÖRNER als ein „Albumoïd" beschrieben hat[1]). Derartige in neutralen Flüssigkeiten ganz unlösliche Proteïnstoffe, welche den Albuminoïden nahe stehen, sind auch sonst im Organismus verbreitet.

Um das Albumoïd des Knorpels rein zu gewinnen, laugt man letzteren längere Zeit mit 0,5-proz. Kalilauge aus, wodurch die Eiweißstoffe und die Verbindungen der Chondroïtinschwefelsäure entfernt werden. Führt man hierauf das Kollagen des Knorpels durch Kochen des Gewebes im PAPIN'schen Topf bei 120° in Leim über, so bleibt lediglich neben den Knorpelzellen das Albumoïd im Rückstande.

Dasselbe giebt sämtliche Farbenreaktionen der Eiweißstoffe. Durch seine auffallende Resistenz gegen die lösende Wirkung von Säuren und Alkalien besitzt es Aehnlichkeit mit dem Elastin und Keratin. Doch unterscheidet es sich von ersterem durch seinen Schwefelgehalt, von letzterem durch seine Löslichkeit im Magensaft.

Die Intercellularsubstanz des Knochengewebes besteht aus einer homogenen Grundsubstanz, in welche Fibrillen eingelagert sind. Die homogene Grundsubstanz ist gleich den Fibrillen kollagener Natur und mit Kalksalzen, der sogenannten Knochenerde, völlig imprägniert, während die Fibrillen nach den Untersuchungen von EBNER[2]) davon frei bleiben. Dies geht aus ihrer vollkommenen Verbrennbarkeit beim Glühen des Knochens hervor, wobei sie Hohlräume — ihre ehemaligen Lagerungsstätten — zurücklassen.

Mucin oder überhaupt eine zu den Glykoproteïden gehörige Substanz hat sich, im Gegensatz zum Bindegewebe und zum Knorpel, im Knochengewebe nicht nachweisen lassen[3]).

Die durch ihre Ausläufer netzförmig mit einander verbundenen Knochenzellen sind ebenso wie die Wandungen der HAVERS'schen Kanälchen gegen die Intercellularsubstanz durch eine dünne Kapsel, bezw. durch einen Belag abgegrenzt, welcher aus einer sehr widerfähigen, eiweißartigen Substanz besteht.

Durch verdünnte Salzsäure wird diese erheblich schwerer gelöst als die Kalksalze. Ebenso löst sie sich beim Kochen mit Wasser erst nach dem Kollagen[4]). Durch Kalilauge von 1 Proz. dagegen wird sie verhältnismäßig leicht aufgenommen und unterscheidet sich hierdurch vom Keratin[5]) ebenso wie durch ihre Verdaulichkeit in Magen- und Pankreassaft. Die Zusammensetzung der Substanz ist bisher nicht ermittelt worden.

---

1) Vergl. Anm. 3 vor. Seite.

2) v. EBNER, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 72, III, 1887 sowie Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 29, 1889.

3) Vergl. A. YOUNG, Enthält der Knochen Mucin? Journ. of Physiol., Bd. 13, 1892, S. 803.

4) KÖLLIKER, Handb. d. Gewebelehre, 6. Aufl., 1889, S. 295.

5) H. SMITH, Enthalten die Knochen Keratin? Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 1, 1883, S. 469. Hier findet sich eine Kritik der Untersuchung von BRÖSICKE, Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 21, 1885, S. 695.

Durch Einwirkung von verdünnter Salzsäure auf den Knochen gehen seine Kalksalze in Lösung. Alsbald läßt sich die Struktur der organischen, sehr biegsamen Grundsubstanz (früher Osseïn genannt) erkennen, welche ein annäherndes Bild des ursprünglichen Knochens darstellt. Beim Kochen mit Wasser entsteht daraus ein Leim, welcher von demjenigen aus Bindegewebe in keiner Weise abweicht.

Glüht man dagegen den Knochen, so wird die organische Grundsubstanz zerstört, und es hinterbleiben die Kalksalze zwar im Zusammenhang, doch gewinnt man nur ein äußerst brüchiges und zum Zerfall geneigtes Gebilde.

Die Menge der Trockensubstanz des frischen, blut- und markhaltigen Knochens muß schon wegen der ungleichen Beschaffenheit des Untersuchungsmaterials variabel gefunden werden. Außerdem sollen in dieser Beziehung erhebliche Differenzen je nach der Herkunft der untersuchten Knochen und dem Alter der Tiere bestehen [1].

Nach den Analysen von GORUP-BESANEZ [2]) beträgt die Trockensubstanz im Mittel 51,4 Proz., abgerundet also etwa 50 Proz. Ferner kann man annehmen, daß der frische Knochen im Mittel 15 Proz. Fett, 11,5 Proz. Kollagen und 22 Proz. Knochenerde enthält [3]. Mit zunehmendem Alter soll indessen das Skelett ärmer an Wasser werden.

Der Gehalt der trockenen, fettfreien Knochen an Mineralbestandteilen dagegen schwankt bei den verschiedenen Tieren [4] und individuell innerhalb nicht zu weiter Grenzen, wie die Resultate folgender Analysen beweisen. In Prozenten fanden sich an Asche in den trockenen Knochen:

menschlicher Fötus	63	[5]	Mensch	65,44	[7]
Neugeborener	64,8		Rind	67,98	
97-jährige Frau	64,9		Meerschweinchen	65,30	
Pferd	63,81	[6]	Schildkröte	63,03	
Hund	66,01		Steinbutt (im Mittel)	63,93	[8]
Rind	66,35		Steinbutt (Hautknochen)	66,00	

1) Vergl. E. WILDT, Ueber die Zusammensetzung der Knochen des Kaninchens in den verschiedenen Altersstufen, Inaug.-Diss. Leipzig, 1872.

2) v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chemie, 1874, S. 69. Bei Kaninchen fand H. WEISKE im Skelett 52,25 Proz. Wasser (Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1895, S. 444).

3) Vgl. A. W. VOLKMANN, Verhdl. d. Sächs. Ges. d. Wiss., 1873 u. 1874.

4) Nur H. WEISKE (Landwirtschaftl. Versuchsstationen, Bd. 36, 1888, S. 81) fand bei Hühnern so von allen übrigen Befunden abweichende Resultate, daß eine Bestätigung derselben wünschenswert erscheint.

5) FRÉMY, Ann. d. Chim. et de Physique, III, Bd. 43, 1855, S. 47. Zu sehr ähnlichen Resultaten wie FRÉMY gelangte v. RECKLINGHAUSEN, Virchow's Arch., Bd. 14, 1858, S. 466. v. BIBRA fand in den trockenen fettfreien Knochen bei einem Kinde von 2 Monaten 65,32 und 64,07 Proz. sowie bei einem Kinde von 5 Jahren 67,8 Proz. Asche. Größere Schwankungen zeigen auffallenderweise in dieser Beziehung die Analysen kindlicher Knochen von H. BRUBACHER (Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 521 u. ff.).

6) Vergl. v. BIBRA, Chemische Untersuchungen über die Knochen und Zähne des Menschen und der Wirbeltiere, 1844.

7) ZALESKY, Mediz.-chemische Untersuchungen von HOPPE-SEYLER, Tübingen 1866, S. 19.

8) H. WEISKE, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 470—471.

Demnach scheint in der Trockensubstanz der Knochen ein ziemlich konstantes Verhältnis zwischen den organischen und unorganischen Bestandteilen zu bestehen.

Berechnet man auf Grund der mitgeteilten Analysen die Menge der Mineralstoffe im trockenen Knochen zu 66 Proz., so würden für die organischen Verbindungen 34 Proz. verbleiben. Von diesen sind nach einer Schätzung von HOPPE-SEYLER [1]) 25—26 Proz. Kollagen, so daß für die Bestandteile der Knochenzellen etwa 8 Proz. übrig bleiben.

Die Fette befinden sich in gewissen Formelementen des Knochenmarks. Dieses kommt den Säugern, Vögeln, Reptilien und Amphibien zu. Es besteht aus einem Gerüst von teils fibrillärem, teils sehr zartem, retikuliertem Bindegewebe, dessen Maschenräume mit Zellen verschiedener Art angefüllt sind. Es sind Leukocyten, Riesenzellen, rote Blutkörperchen und namentlich auch gelb gefärbte Fettzellen. Ueberwiegen die letzteren, so entsteht das „gelbe Knochenmark", während im anderen Falle das Material rot gefärbt erscheint und daher als „rotes Knochenmark" bezeichnet wird. Das Knochenmark enthält somit sämtliche Bestandteile der roten und weißen Blutkörperchen. Unter anderem ist daraus Milchsäure und Hypoxanthin ganz regelmäßig zu gewinnen [2]). Endlich sind im roten Knochenmark eigentümliche, eisenhaltige Verbindungen nachgewiesen, wahrscheinlich Nukleoalbumine und Eisenalbuminate, welche zur Bildung und Zersetzung des Hämoglobins in Beziehung stehen dürften [3]). Das aus Rindsknochen gewonnene Gemisch der Fettsäuren enthält 63 Proz. Oelsäure, 22 Proz. Palmitinsäure und 10 Proz. Stearinsäure, wobei sich allerdings ein Deficit von 5 Proz. ergeben hat [4]).

Die Knochenerde besteht ganz vorwiegend aus Calciumphosphat, auch Calciumkarbonat ist in größerer Menge vorhanden. Außerdem finden sich in geringen Quantitäten Magnesiumphosphat, ferner Kalium-, Natrium-, Chlor- und Fluorverbindungen [5]). Die Knochenasche, namentlich der Fische, enthält endlich auch Sulfate, doch sind dieselben nicht im Gewebe präformiert, sondern entstammen dem Schwefel gewisser darin enthaltener Eiweißstoffe [6]).

Es ist bemerkenswert, daß das Verhältnis der einzelnen Aschenbestandteile im Knochen der verschiedensten Tiere annähernd konstant gefunden wurde.

Diese Thatsache wird durch die Resultate folgender Analysen

---

1) HOPPE-SEYLER, Physiologische Chemie, 1877, S. 102.

2) E. SALKOWSKI, Arch. f. Heilkunde, Bd. 11, 1870, S. 1. HEYMANN, Ueber das Vorkommen von Hypoxanthin im normalen Knochenmark, Pflüger's Arch., Bd. 6, 1872, S. 184. G. SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 72.

3) Vergl. H. NASSE, Die eisenreichen Ablagerungen im tierischen Körper, Gedenkschr. d. medizin. Fakultät zu Marburg, 1889.

4) Vergl. P. MOHR, Zur Kenntnis des Knochenmarks, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 390.

5) Die Litteratur hierüber findet sich ausführlich bei GABRIEL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 261 u. ff.

6) Vergl. H. WEISKE, Ueber die Zusammensetzung der Fischschuppen und Fischknochen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 472 u. 474.

von Zalesky [1]) veranschaulicht, worin die Zahlen den Proz.-Gehalt der Gesamtasche bezeichnen:

	Calciumphosphat	Magnesiumphosphat	Calcium gebunden an CO_2, Cl, Fl	CO_2
Mensch	83,89	1,04	7,65	5,73
Rind	86,09	1,02	7,36	6,20
Meerschweinchen	87,38	1,05	7,03	
Schildkröte	85,98	1,36	6,32	5,27

Selbst in der Asche der Fischknochen herrschen annähernd dieselben Quantitätsverhältnisse. So fand Weiske [2]) in der Asche aus den Knochen eines jungen Steinbutts

53,13 Proz. CaO, 42,72 Proz. P_2O_5 und 0,91 Proz. MgO,

während sich aus den bereits mitgeteilten Analysen von Zalesky für die Knochenasche des Menschen die entsprechenden Zahlen, nämlich

52,83 Proz. CaO, 38,73 Proz. P_2O_5 und 0,48 Proz. MgO

ergeben.

Hiermit stimmen annähernd auch die neuerdings veröffentlichten Analysen von S. Gabriel [3]) überein. Derselbe fand im Oberarmknochen vom Menschen:

51,31 Proz. CaO, 36,65 Proz. P_2O_5 und 0,77 Proz. MgO,

im Schenkelknochen vom Rind:

51,28 Proz. CaO, 37,46 Proz. P_2O_5 und 1,05 Proz. MgO,

sowie in gesammelten Gänseknochen:

51,01 Proz. CaO, 38,19 Proz. P_2O_5 und 1,27 Proz. MgO.

Auch das verschiedene Alter der Tiere ändert an der Zusammensetzung der Knochenasche wenig. E. Wildt [4]) untersuchte nach dieser Richtung die Knochen von 12 Kaninchen, deren Alter zwischen einem Tage und 4 Jahren schwankte. Er fand sehr geringe Differenzen, nämlich

51,91—52,89 Proz. CaO, 39,78—42,20 Proz. P_2O_5, 0,83—1,38 Proz. MgO.

Ernährt man alte, oder aber junge, noch wachsende Tiere andauernd mit kalkarmer Nahrung, welcher reichlich Strontium-, Magnesium- oder Aluminiumsalze beigegeben sind, so findet man hierauf in den Knochen kaum Spuren von Strontium, keine Thonerde und ebenso viel Kalk und Magnesia, wie unter normalen Verhältnissen. Eine physiologische Vertretung des Kalks durch Strontian, Aluminium oder Magnesia scheint also nicht zu erfolgen [5]).

---

1) Zalesky, Med.-chem. Unters. von Hoppe-Seyler, 1866, S. 19.

2) H. Weiske, a. a. O. S. 471.

3) S. Gabriel, Chemische Untersuchungen über die Mineralstoffe der Knochen und Zähne, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 281.

4) E. Wildt, Ueber die chemische Zusammensetzung der Knochen, Inaugur.-Dissert. Leipzig, 1872.

5) Vgl. M. Cremer, Sitzungsber. d. Ges. f. Morpholog. u. Physiol. in München, Bd. 7, 1891, S. 124, sowie namentl. H. Weiske, Versuche über die Wirkung einer Beigabe von Calcium, Strontium- resp. Magnesiumkarbonat zu einem kalkarmen, aber phosphorsäurereichen Futter auf den tierischen Organismus, insbesondere auf die Zusammensetzung des

Nach der Ansicht von GABRIEL [1]) sollen der Kalk- und Magnesiagehalt eines Knochens einerseits, sowie der Phosphorsäure- und Kohlensäuregehalt andererseits in einem Kompensationsverhältnis zu einander stehen. Je höher der Kalk- bezw. Phosphorsäuregehalt, um so geringer wäre der Magnesia- bezw. Kohlensäuregehalt eines Knochens, so daß sich beide Basen und beide Säuren zu einer konstanten Größe ergänzen.

Die Quantität des Natrons wurde von GABRIEL in verschiedenen Menschen- und Tierknochen auf 1,04—1,11 Proz. bestimmt. Das Natron übertrifft hier, im Gegensatz zu allen übrigen Geweben des Tierkörpers, bei weitem das Kali, dessen Menge sich nur auf 0,18 bis 0,32 Proz. berechnet.

Die Chlormenge der Knochen ist minimal und macht nur wenige hundertstel Prozent der Knochenasche aus [2]).

Der Fluorgehalt der Knochen ist früher erheblich überschätzt worden. Seine Menge geht nach den Befunden von GABRIEL in der Regel nicht über 0,05 Proz. der Asche hinaus und erreicht nur in Ausnahmefällen 0,1 Proz.

Endlich fand GABRIEL, daß die Mineralstoffe der Knochen Wasser, und zwar in zweierlei Form enthalten. Während der eine Teil bei Temperaturen von 300—350° C entweicht und die Funktionen des Krystallwassers besitzt, kann der andere durch Hitze allein überhaupt nicht ausgetrieben werden, wohl aber durch Glühen mit Kieselsäure. Dieser letztere Anteil, dessen Menge 1,07—1,37 Proz. der Knochenasche beträgt, ist ein Ausdruck für die Basicität des Knochenphosphats und muß, im Gegensatz zum Krystallwasser, als Konstitutions- oder Säurewasser betrachtet werden. Unter Berücksichtigung dieser Thatsachen ergiebt sich, daß im Knochenphosphat auf 15 Aequivalente Säure 16 Aequivalente Basis kommen und dasselbe wahrscheinlich eine lockere Verbindung eines neutralen mit einem basischen Phosphat darstellt [3]). Nach der Anschauung von GABRIEL kommt demnach der Knochenasche die Formel $(Ca_3.PO_4)_2 + Ca_5H.P_3O_{12} + H_2O$ zu, in welcher 2—3 Proz. Kalk durch Magnesia, Kali, Natron und 4—6 Proz. Phosphorsäure durch Kohlensäure, Chlor, Fluor vertreten sind.

Skeletts, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 18, 1895, S. 421. Hier findet sich die übrige Litteratur.

1) S. GABRIEL, a. a. O. S. 282.

2) Vgl. außer GABRIEL, a. a. O. auch CARNOT, Compt. rend., Bd. 114, 1892, S. 1189.

3) Diese Auffassung von der Struktur der Knochenerde wurde schon früher von AEBY ausgesprochen, jedoch ohne daß er zwingende Beweise für seine Ansicht beizubringen vermochte. Vgl. AEBY, Ueber die Metamorphose der Knochen, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 7, 1873, S. 37. Ferner Bd. 5, S. 308; Bd. 6, S. 169; Bd. 9, S. 469 und Bd. 10, S. 408. Vgl. auch W. KÜHNE, Lehrbuch der physiolog. Chemie, 1868, S. 397.

HOPPE-SEYLER dagegen vertritt die Anschauung, daß der Knochenerde die Struktur des Apatits $3([PO_4]_2Ca)\ CaCO_3$ zukomme. F. HOPPE-SEYLER, Virchow's Arch., Bd. 24, 1862, S. 13 und Physiolog. Chemie, 1877, S. 104. Vgl. auch die neuerdings unter HOPPE-SEYLER's Leitung ausgeführte Untersuchung von M. LEVY, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 250 und besonders Anmerk. S. 258.

Diese Vorstellung von einer bestimmten Struktur der Knochenerde erlangt noch mehr Wahrscheinlichkeit durch die Beobachtung, daß wenigstens das Calciumkarbonat, welches sich durchweg in sehr bedeutenden Mengen (82—90 Proz.) in den Molluskengehäusen abgelagert findet, seinen eigenen Struktur- und Formengesetzen folgt. Es schlägt sich in den Lückenräumen der Konchylienmembranen, ähnlich den ebenfalls aus kohlensaurem Kalk bestehenden Otolithen[1]), als rhomboëdrische Kalkspat- oder rhombische Arragonit-Krystalle nieder[2]).

Es ist vermutet worden, daß die übereinstimmende Zusammensetzung der Knochenerde so verschiedener Herkunft ebenso, wie ihr konstantes Verhältnis zur organischen Substanz, durch gewisse chemische Affinitäten der letzteren zu den Kalksalzen bedingt würde.

Diese Hypothese entbehrt indessen der Begründung, namentlich seit durch die oben mitgeteilten Befunde von Ebner festgestellt ist, daß die kollagenen Fibrillen von Kalksalzen völlig frei sind, und nur das homogene Material der Intercellularsubstanz die Knochenerde beherbergt. Ferner wäre bei der Annahme einer chemischen Verbindung des Kollagens mit den Kalksalzen nicht zu verstehen, weshalb nicht ebenso wie der Knochen auch das Bindegewebe petrificiert.

Die annähernde Beständigkeit in der Zusammensetzung der Trockensubstanz des Knochengewebes liegt vielmehr, wie vielfach im Organismus, in der Zellfunktion begründet, welche die verschiedenen Bestandteile in einem zweckmäßigsten Mengeverhältnis zusammenführt[3]).

Das Zahnbein oder Dentin bildet die Grundlage der Zähne. Es umkleidet die aus einem gefäß-, nerven- und zellenreichen Bindegewebsgerüst bestehende Pulpa.

Darüber legt sich, nur auf die Zahnkrone beschränkt und dieselbe mützenartig deckend, eine Schicht bedeutend härteren Gewebes, der sogen. Schmelz, welcher entwickelungsgeschichtlich epithelialen Ursprungs ist.

Während dieser nur bis zum Hals des Zahnes reicht, umkleidet die Wurzel eine Cement genannte Schicht.

Das Zahnbein ist nach seiner Veraschung der Knochenerde gleich zusammengesetzt, im frischen Zustande dagegen bedeutend ärmer an Wasser (10 Proz.) und an organischer Substanz (26—28 Proz.), welche im wesentlichen Kollagen ist. Auch die feinen Röhrchen, welche das Zahnbein durchziehen, sind gleich den Havers'schen Kanälchen der Knochen mit einer eiweißartigen, schwer löslichen Substanz ausgekleidet, die nicht Kollagen ist.

Das Cement erscheint als Produkt des Alveolar-Periostes und ist echtes Knochengewebe.

Von diesen beiden Geweben unterscheidet sich der Schmelz, seiner Genese entsprechend, ganz erheblich. Das Kollagen, die typische Substanz des Bindegewebes, fehlt ihm vollkommen. Er ent-

---

1) Vgl. Hensen, Hermann's Handb., Bd. 3, I, 1879, S. 71.

2) Die Litteratur hierüber findet sich bei W. Krukenberg, Vergleichend-physiologische Vorträge, 1886, S. 247—249.

3) Vgl. hierüber die von Bunge ausgeführten Analysen der Milchasche, verglichen mit den Aschenbestandteilen des Säuglings (Teil I, S. 313).

hält kaum Wasser, nur 3,6 Proz. organische Substanz und besteht ganz vorwiegend aus Knochenerde.

Nach den neueren Untersuchungen von GABRIEL (a. a. O.) ist ein wesentlicher Unterschied in der Zusammensetzung der Zahn- und Knochenasche nicht nachweisbar. Die beobachteten Differenzen sind nicht größer als diejenigen, welche auch zwischen Knochenaschen verschiedener Provenienz existieren. Höchstens kann man behaupten, daß im Schmelz eine auffallend geringe, im Zahnbein dagegen eine auffallend große Menge Kalk durch Magnesia ersetzt ist. Außerdem enthält der Schmelz relativ viel Chlor. Die ältere Behauptung, daß der Schmelz fluorreicher als die Knochen sei, hat sich nicht bestätigt.

Das Elfenbein ist nach den Analysen von CARNOT [1]) ausgezeichnet durch seinen Reichtum an Magnesiumphosphat, von dem es nicht weniger als 15,72 Proz. enthält. Dementsprechend finden sich im Elfenbein neben 82,08 Proz. Calciumphosphat nur 2,04 Proz. an Kohlensäure und Chlor gebundenes Calcium. Der Gehalt an Fluorcalcium dürfte der gleiche sein wie in den Knochen [2]).

Die Schuppen der Fische, entwickelungsgeschichtlich ebenfalls bindegewebige Gebilde, stimmen bei den verschiedenen Arten hinsichtlich ihres Gehaltes an organischer Substanz keineswegs in der Weise überein, wie dies von den Knochen bekannt ist. Man findet ganz erhebliche Schwankungen. Doch hat sich im allgemeinen ergeben, daß die Menge der organischen Substanz diejenige der anorganischen Stoffe ganz bedeutend übertrifft. Die Verhältnisse liegen also hier umgekehrt wie bei den Knochen. WEISKE [3]) fand in den trockenen Karpfen- und Hechtschuppen 70, bezw. 58 Proz. organischer Substanz gegen 30 Proz. bezw. 42 Proz. Aschenbestandteilen. Letztere setzen sich qualitativ und quantitativ wie die Knochenerde zusammen, während erstere nach WEISKE nur aus Kollagen besteht. Da endlich die specifischen Bestandteile des Knorpels in der organischen Substanz der Fischschuppen vollkommen fehlen, müssen dieselben als zu den Knochen gehörig betrachtet werden.

Das Schildkrot besteht aus echtem Knochengewebe [4]), welches mit dem Skelett verwachsen und an der äußeren Fläche mit einem Ueberzug der verhornten Epidermis versehen ist.

Ein Stützgewebe mit kollagener Intercellularsubstanz wie es den Wirbeltieren durchweg zukommt [5]), fehlt bei den niederen Tieren. Ausgenommen von letzteren sind die Cephalopoden [6]), welche

---

1) A. CARNOT, Compt. rend., Bd. 114, 1892, S. 1189—1192.

2) Vgl. auch S. GABRIEL, a. a. O. S. 266 und 267.

3) H. WEISKE, Ueber die Zusammensetzung von Fischschuppen und Fischknochen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 466.

4) Vgl. die von ZALESKY ausgeführte Analyse des Schildkrotes, S. 52.

5) Die Angabe HOPPE-SEYLER's, daß sich beim Amphioxus kein leimgebendes Gewebe finde, wird von KRUKENBERG entschieden bestritten. Vgl. F. HOPPE-SEYLER, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 400 und W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiologische Studien I, 5. Reihe, Heidelberg 1881, S. 34.

6) VALENCIENNES, Compt. rend., Bd. 19, 1844, S. 1146. HOPPE-SEYLER, Ueber das Vorkommen von leimgebendem Gewebe bei Evertebraten, Medicin.-chem. Untersuchungen, H. 4, 1871, S. 586.

knorpelartige, einen gelatinierenden Leim liefernde Stützgebilde besitzen. Wenn auch die kollagene Substanz dieser sog. Cephalopodenknorpel nach den Befunden KRUKENBERG's [1]) mit dem gewöhnlichen Kollagen in ihrem Verhalten nicht ganz übereinstimmt, so ist, doch, bei dem gleichzeitigen Auftreten eines mucinartigen Glykoproteïdes [2]) und von Chitin [3]) in diesen Gebilden, eine Analogie derselben mit dem Knorpel der höheren Tiere nicht zu verkennen. Den Cephalopoden dürften sich die Brachiopoden in dieser Beziehung anreihen [4]).

Bei einem großen Teil der übrigen Tierformen wird die Festigkeit des Körpers erreicht durch Kutikularbildungen, welche genetisch Produkte der Epidermiszellen sind. Von diesem äußeren Mantel können dann Ausläufer und Stützlamellen in das Innere des Körpers sich erstrecken.

Das Material dieser zum Teil sekundär und allmählich durch Sekretion von den Epithelzellen aus [5]) mit Kalksalzen inkrustierten Kutikularbildungen sind entweder Repräsentanten der früher besprochenen Skeletine, wie das Konchiolin (vgl. Teil I, S. 49), und wohl auch veritable Eiweißsubstanzen, wie bei den Asteriden und Echiniden [6]), oder die Hyalogene, welche die Wohnröhren mehrerer Borstenwürmer und die Haut einzelner Holothurienformen darstellen (vergl. Teil I, S. 37).

Den Hyalogenen muß das ihnen nahestehende Chitin angereiht werden. Aus ihm bestehen die Panzer und die Nervenscheiden der Arthropoden, während es andererseits auch dem Knorpel der Cephalopoden nicht mangelt (vgl. Teil I, S. 39 und oben). Diese Substanz tritt demnach sowohl in den Gebilden des Ektoderms, als auch in denen des mittleren Keimblattes auf.

Endlich wäre noch unter den Gerüstsubstanzen ein echtes Kohlehydrat, nämlich die Cellulose, zu erwähnen, welche besonders das Material zum Mantel der Tunikaten bildet (vgl. Anmerk. 1, Teil I, S. 39 u. S. 62).

Somit ergiebt ein Ueberblick über die Tierreihe, daß bei niedrig stehenden Tierformen entweder ein reines Kohlehydrat, wie die Cellulose, oder andererseits veritable Eiweißkörper, bezw. resistente Albuminoïde, wie die Skeletine, als Gerüstsubstanzen Verwendung finden.

---

1) W. KRUKENBERG, a. a. O. S. 24—28.

2) HALLIBURTON, Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels bei gewissen evertebraten Tieren, Proc. Roy. Soc., 1888, S. 235.

3) W. KRUKENBERG, Ueber das Vorkommen des Chitins bei Cephalopoden, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 18, 1885, S. 989 und Zoologischer Anzeiger, 1885, No. 199. HALLIBURTON, a. a. O.

4) Vgl. HILGER, Ueber die chemische Zusammensetzung der Schalen von Brachiopoden, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 102, 1867, S. 418. Vgl. ferner O. SCHMIEDEBERG, Mitteil. aus der Zoologischen Station zu Neapel, Bd. 3, 1882, S. 392, sowie KRUKENBERG, Zoologischer Anzeiger, 1885, No. 199. Die übrigen Angaben über das Vorkommen von Kollagen bei Wirbellosen bedürfen der Bestätigung.

5) Die Litteratur hierüber findet sich bei W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiologische Vorträge, 1886, S. 243—249.

6) W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiologische Studien, II, 1. Abteil., 1882, S. 23—34, und Vergleichend-physiologische Vorträge, IV, 1886, S. 230, wo sich die übrigen Litteraturangaben finden.

Weiter dienen derselben Funktion bei höheren Formen die esterartigen Verbindungen von eiweißartigen Stoffen mit einem Kohlehydrat, die Hyalogene, oder doch statt deren das ihnen nahestehende Chitin. Bei den Cephalopoden ist dann zuerst das Kollagen neben Mucin und Chitin zu finden. Letzteres verschwindet zwar als solches bei den Wirbeltieren, ist aber doch in der Chondroïtinschwefelsäure des echten Knorpelgewebes enthalten. Die höchste Stufe der Entwickelung der Stützgewebe wird durch die Knochensubstanz repräsentiert. Diese ist nicht einmal allen Wirbeltieren eigen, indem sie den Knorpelfischen und dem Amphioxus fehlt.

Eine sehr ähnliche Reihenfolge ergiebt sich, wenn man die Stadien der Entwickelung eines Embryos verfolgt [1]). Zuerst findet sich das vorwiegend aus Mucin bestehende, aber des Kollagens entbehrende schleimige Bindegewebe, welches weiterhin teilweise in Knorpelsubstanz übergeht, während sich dieses endlich bis auf die permanenten Knorpelgebilde in Knochensubstanz umwandelt.

Es wäre endlich noch einiger Erkrankungen des Stützgewebes zu gedenken.

Das Knochengewebe wird bei kindlichen Individuen häufig von einer Ernährungsstörung befallen, welche unter dem Namen der Rhachitis bekannt ist.

Bei dieser Krankheit kommt es einerseits zu einer gesteigerten Anbildung der kollagenen, abnorm wasserreichen [2]) Grundsubstanz (osteoïdes Gewebe), während andererseits an den Epiphysen der Röhrenknochen sowie an den Rändern der platten Schädelknochen die Ablagerung der Kalksalze notleidet. Hierdurch werden die Knochen abnorm biegsam; sie vermögen ihre stützende Funktion nur unvollkommen zu erfüllen, was Verbiegungen und Verkrümmungen des Skeletts, namentlich der Extremitäten und der Wirbelsäule, zur Folge hat.

Daß man bei jungen Tieren durch Entziehung der Kalksalze in der Nahrung Veränderungen im Skelett hervorzubringen vermag, welche der Rhachitis entsprechen, wurde bereits früher mitgeteilt (vergl. Teil I, S. 310). Dagegen haben die vielfachen Versuche, durch andauerndes Eingeben von Milchsäure oder verdünnter Schwefelsäure den noch wachsenden, aber normalen Knochen die Kalksalze wieder zu entziehen, wie a priori vorauszusehen war, ganz überwiegend ein negatives Resultat ergeben [3]). Wie sollten auch die freien Säuren bis an den Knochen gelangen; dazu müßten doch erst das Blut und die Lymphe ihre alkalische Reaktion verlieren, was mit dem Fortbestand des Lebens unvereinbar ist.

---

1) Vgl. Hoppe-Seyler, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 400. Dieser Parallelismus zwischen ontogenetischer und phylogenetischer Entwickelung wird von Krukenberg wohl mit Unrecht geleugnet (Vergleichend-physiologische Studien, II, Abteil. 1, 1882, S. 34 und Vergleichend-physiologische Vorträge, 1886, S. 232).

2) Vergl. H. Brubacher, Ueber den Gehalt an Kalk in den Knochen und Organen normaler und rhachitischer Kinder, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 543.

3) Vergl. namentlich Heiss, Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, 1876, S. 151—169.

Es wurde auch bereits früher darauf hingewiesen, daß die Ursache der Rhachitis nicht in der mangelhaften Aufnahme von Kalksalzen in der Nahrung zu suchen ist. Manche Erscheinungen ungenügender Kalkablagerung im Skelett mögen auf mangelhafte Resorption der Kochsalze infolge chronischer Darmkatarrhe sich zurückführen lassen. In bei weitem den meisten Fällen von ausgebildeter Rhachitis jedoch ist durch die Untersuchung des Kalkstoffwechsels festgestellt, daß die Resorption der Kalksalze in keiner Weise gestört ist. Letztere gelangen ebenso reichlich zur Aufsaugung wie bei gesunden Kindern [1]). Ja nach BRUBACHER [2]) sind sogar bei der Rhachitis, abgesehen von den Knochen, die meisten Organe reicher an Kalk als in der Norm.

Es ist somit gerechtfertigt, das Wesen der Rhachitis in einem veränderten Zustand der knochenbildenden Zellen selbst zu suchen. Nach KASSOWITZ [3]) nimmt die Krankheit von einem chronischen entzündlichen Vorgang in den Appositionsstellen der wachsenden Knochen ihren Ausgang, wodurch die sekundäre Kalkablagerung verhindert wird. Wie trotzdem selbst in neuester Zeit immer noch „leicht lösliche und resorbierbare“ Kalkpräparate als Heilmittel gegen Rhachitis empfohlen werden können, ist durchaus unverständlich.

Bei der Osteoporose werden die kollagene Grundsubstanz und die Kalksalze gleichmäßig aufgelöst [4]), so daß die Knochen nur im allgemeinen dünner und infolgedessen brüchiger werden. Auch diese Krankheit läßt sich experimentell an ausgewachsenen Tieren durch Entziehung der Kalksalze erzeugen (vergl. Teil I, S. 310). Ebenso scheint eine Abnahme des Skeletts, wenigtens bei Herbivoren, die einseitige Ernährung mit Hafer zu bewirken [5]), was offenbar lediglich auf einen Mangel an resorbierbaren oder assimilierbaren Kalkverbindungen in diesem Futter zurückzuführen ist.

Als Osteomalacie bezeichnet man den pathologischen Vorgang, bei welchem den ausgebildeten Knochen die Kalksalze allmählich entzogen werden, und zwar in so hohem Maße, daß die Verkrümmungen noch bedeutender sich gestalten, als bei der Rhachitis.

Die Ursache dieser äußerst seltenen Krankheit ist durchaus noch dunkel. CARL SCHMIDT [6]) fand in den cystisch entarteten Röhrenknochen einer an Osteomalacie gestorbenen Frau reichlich freie Milchsäure. Gleiche Befunde machten spätere Autoren. Neuerdings sind

---

1) Vergl. VIERORDT, Kongreß für innere Medizin, 1893, sowie G. RÜDEL, Ueber die Resorption und Ausscheidung von Kalksalzen bei rhachitischen Kindern, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 33, 1893, S. 90.

2) BRUBACHER, a. a. O. S. 546.

3) KASSOWITZ, Die normale Ossifikation und die Erkrankungen des Knochensystems bei Rhachitis, Wien 1882 und 1885.

4) Vergl. M. LEVY, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 256.

5) Vergl. H. WEISKE, Weitere Beiträge zur Frage über die Wirkung eines sauren Futters mit sauren Eigenschaften auf den Organismus, insbesondere auf das Skelett, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 594.

6) CARL SCHMIDT, Knochenerweichung durch Milchsäurebildung, Annal. d. Chem. u. Pharmak., Bd. 61, 1847, S. 329.

indessen diese Angaben sowie das angebliche Auftreten von Milchsäure im Harn[1]) bei Osteomalacischen stark in Zweifel gezogen worden[2]). Neuere Forschungen vermochten keine Milchsäure in osteomalacischen Knochen nachzuweisen. Ferner hat sich gezeigt, daß in den osteomalacischen Knochen die Abnahme der Phosphate in demselben quantitativen Verhältnis erfolgt wie die der Karbonate, was mit einer Säurewirkung auf den Knochen schwer vereinbar ist[3]).

---

1) Vergl. Moers und Muck, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 5, 1869, S. 485.

2) Nencki und Sieber, Ueber das Vorkommen von Milchsäure im Harn bei Krankheiten etc., Journ. f. prakt. Chem., Bd. 26, 1882, S. 48, sowie E. Heuss, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 26, 1889, S. 147.

3) Vergl. M. Levy, Chemische Untersuchungen über osteomalacische Knochen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 239. Hier findet sich die gesamte ältere Litteratur besprochen.

Dritter Abschnitt.

Das Nervensystem.

Dieses Gewebe setzt seiner Untersuchung wesentliche Schwierigkeiten entgegen. Denn im Gegensatz zu allen übrigen Organen läßt sich ein wäßriges Extrakt aus der Nerven- oder Hirnmasse nicht direkt gewinnen, da dieselbe beim Anreiben mit Wasser wegen des Quellungsvermögens einzelner ihrer Bestandteile, namentlich des Protagons und der Lecithine, eine unfiltrierbare Emulsion bildet.

Da ferner das Nervensystem reich ist an Substanzeu, welche wie das Protagon schon bei etwa 50° C anfangen sich zu zersetzen und die ferner in wäßrigen Flüssigkeiten unlöslich sind, erfordert die Trennung seiner einzelnen Komponenten; soweit dieselben üherhaupt bekannt sind, ein eigentümliches und kompliziertes Verfahren.

Dasselbe ist im wesentlichen zuerst von HOPPE-SEYLER[1]) angegeben worden und besteht im successiven Extrahieren der Nerven- oder Gehirnmasse mittels Alkohols und Aethers, zunächst bei niederer Temperatur, wobei die Erfahrung berücksichtigt ist, daß man zu den allein in Alkohol löslichen Substanzen nur dann gelangen kann, wenn man die in Aether löslichen zuvor entfernt hat. Dieses Verfahren erzielt ferner, daß vor der Aschenbestimmung die reichlich vorhandenen phosphorhaltigen Lecithine entfernt werden, da sonst deren Phosphorsäure in die Asche gelangen und daselbst die Kohlensäure sowie die Salzsäure aus ihren Verbindungen mit den Alkalien freimachen würde.

Das durch Ausspülen von der Karotis aus mittels Kochsalzlösung vom Blut befreite und so gut wie möglich vom Fett und Bindegewebe rein präparierte, sowie in kleine Stücke zerschnittene Material wird im Mörser zu einem feinen Brei zerrieben, während 48 Stunden in 80° Alkohol gebracht, filtriert und mit Weingeist derselben Konzentration gewaschen.

Das gesamte so erhaltene Extrakt, welches einige Extraktivstoffe,

1) HOPPE-SEYLER, Handb. d. physiol.-chem. Analyse. Vergl. auch D. PETROWSKY, Zusammensetzung der grauen und weißen Substanz des Gehirns, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 367. E. G. GEOGHEGAN, Ueber die anorgan. Gehirnsalze, nebst einer Bestimmung des Nukleïns im Gehirn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1877, S. 330. JOSEPHINE CHEVALIER, Chemische Untersuchung der Nervensubstanz, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 97.

Salze, Milchsäure, sowie Lecithine und Cholestearin enthält, wird nach Zusatz von wenig reinem Bariumkarbonat zur Neutralisation der vorhandenen Milchsäure, welche zersetzend auf die Lecithine einwirken könnte, auf dem Wasserbade zwischen 50—60° C eingedunstet, und der sirupöse Rückstand mit mehreren Portionen Aether gut ausgezogen.

Der mit Weingeist gewaschene Nervenrückstand wird 2 Tage lang in Aether gebracht, und der letztere erneuert, so lange er noch etwas aufnimmt. Diese Aetherlösungen werden mit den vorher gewonnenen vereinigt. Sie enthalten neben unbekannten Verbindungen die Hauptmenge der in der Nervenmasse vorhandenen Lecithine und Cholestearine.

Die in Aether unlösliche Masse erwärmt man nunmehr mit 85-proz. Alkohol mehrere Stunden auf 45—48° C. Die Flüssigkeit wird bei der gleichen Temperatur filtriert, und die Extraktion in derselben Weise mit neuen Mengen Alkohols so lange wiederholt, als vom Alkohol noch etwas aufgenommen wird. Dieser alkoholische Auszug enthält vorwiegend Protagon, daneben aber auch dessen Zersetzungsprodukte, ferner Lecithine, Cholestearin und unbekannte Stoffe.

Das noch Ungelöste wird jetzt zur völligen Entfernung der Lecithine und des Cholestearins mit siedendem Alkohol ausgekocht und heiß filtriert. Nach dem Verdunsten des Alkohols wird der Rückstand wie vorher mit Aether extrahiert, und die ätherische Lösung den früher gewonnenen hinzugefügt.

Zieht man nunmehr den Rückstand, welcher jetzt frei ist von allen sogenannten Myelin- oder Markstoffen, womit man die Gesamtheit der in Alkohol-Aether löslichen Verbindungen bezeichnet, mit warmem Wasser aus, so gehen neben wenig anorganischen Salzen etwas Harnsäure und Nukleïnbasen in Lösung.

Der Rest besteht aus dem infolge der Alkohol- und Aetherwirkung koagulierten Proteïnstoffen, nämlich aus Eiweiß und Nuklein, ferner aus Neurokeratin und Bindegewebe, sowie endlich aus Calcium- und Magnesiumphosphat. Er kann zur Bestimmung der Phosphate und der Gesamtphosphorsäure oder aber zur Darstelluug des Neurokeratins dienen.

Aus dem mit warmem Alkohol von 45—48° C hergestellten Auszug scheidet sich beim Abkühlen auf 0° C das Protagon als weißer Niederschlag ab. Das alkoholische Filtrat hiervon enthält, wie schon erwähnt, neben etwas Protagon und seinen Zersetzungsprodukten unbekannte Stoffe, sowie ferner Lecithine und Cholestearin. Um die beiden letzteren noch zu gewinnen, wird nach dem Abdunsten des Alkohols mit Aether aufgenommen, und auch diese Flüssigkeit der ätherischen Hauptlösung hinzugefügt.

Will man die in der Hirn- oder Nervenmasse vorhandenen Lecithine und das Cholestearin quantitativ bestimmen, so wird der Aether von den gesammelten ätherischen Auszügen abdestilliert, der Rückstand zur Verseifung der Fette und Lecithine mit alkoholischer Kalilauge gekocht, der Alkohol auf dem Wasserbade verjagt, der Rückstand in Wasser gelöst, die Flüssigkeit mit mehreren Portionen Aether ausgeschüttelt, welcher nunmehr lediglich das Cholestearin aufnimmt.

Die seifenhaltige wäßrige Lösung dampft man in einer Platinschale unter Zusatz von Soda und Salpeter möglichst zur Trockne,

verbrennt die Masse und bestimmt die in der Schmelze vorhandene Phosphorsäure, aus welcher sich die Menge des Lecithins berechnen läßt. (Das Stearinsäurelecithin enthält 8,798 Proz. P_2O_5.)

Von dieser Methode HOPPE-SEYLER's weicht ein von BAUMSTARK [1]) speciell zur Analyse des Gehirns angewandtes Verfahren insofern ab, als die Entfernung des Hirnwassers und der darin gelösten Stoffe durch längere Behandlung des frischen Gehirns direkt mit Aether erreicht wird. Der Vorgang beruht auf einer eigentümlichen Dialyse zwischen Aether und wäßrigen Flüssigkeiten. Der Aether verdrängt allmählich das Wasser aus dem Gehirn und nimmt daselbst alles in ihm Lösliche auf. Das Hirnwasser sammelt sich infolgedessen unterhalb der ätherischen Lösung und kann von dieser getrennt werden. Zweckmäßig hängt man das frisch dem Schädel entnommene Gehirn zunächst nur in eine Aetheratmosphäre, worauf das noch darin enthaltene Blut binnen kurzer Zeit vollständig herausläuft, und bringt es nun in flüssigen Aether. Derselbe wird so oft erneuert, als sich durch ihn noch etwas aus der Hirnmasse austreiben bezw. ausziehen läßt.

Hierdurch wird die Koagulation der in Wasser löslichen Eiweißstoffe des Gehirns vermieden, so daß auch diese der Untersuchung zugänglich sind. Im übrigen aber scheint diese Methode vor der üblichen keinerlei Vorteile zu bieten.

Die Reaktion der lebenden Gehirnsubstanz ist nach den eingehenden Untersuchungen von LIEBREICH [2]), HEIDENHAIN [3]), sowie namentlich von GSCHEIDLEN [4]), keine gleichmäßige, indem die weiße Substanz gleich den peripheren Nerven schwach alkalisch, die graue dagegen deutlich sauer reagiert.

Zur Prüfung bediente sich GSCHEIDLEN der LIEBREICH'schen Täfelchen aus reinem Gips oder Thon, welche mit neutraler Lackmuslösung getränkt waren.

---

1) F. BAUMSTARK, Ueber eine neue Methode, das Gehirn chemisch zu erforschen, und deren bisherige Ergebnisse, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 145.

2) O. LIEBREICH, Reaktion und chemische Umsetzung im thätigen Nerven, Tageblatt d. 41. Naturforscherversammlung zu Frankfurt a. M., 1867, S. 73.

3) HEIDENHAIN, Ueber die Wärmeentwickelung und chemische Reaktion im Nervensystem, Tageblatt d. 42. Naturforscherversammlung in Dresden, 1868, S. 64 und Centralbl. f. d. mediz. Wissenschaften, 1868, S. 833.

4) R. GSCHEIDLEN, Ueber die chemische Reaktion der nervösen Centralorgane, Pflüger's Archiv, Bd. 8, 1874, S. 171. Hier findet sich eine Kritik der älteren Untersuchungen. Zu den gleichen Resultaten wie GSCHEIDLEN gelangte später L. EDINGER, Vorlesungen über den Bau der nervösen Centralapparate, Leipzig 1885, S. 19. Vergl. ferner O. LANGENDORFF, Neurolog. Centralbl., 1885, No. 24. Daß die Acidität der grauen Substanz durch Thätigkeit zunimmt, wird von J. MOLESCHOTT und A. BATTISTINI behauptet. Doch bedarf diese Angabe wohl noch der Bestätigung. Vergl. J. MOLESCHOTT und A. BATTISTINI, Arch. de biol. ital., Bd. 8, 1887, S. 90.

Beim Pferde, Hunde und Kaninchen beobachtete er nun in 70 Versuchen, daß, wenn nach möglichst schneller Herausnahme des Gehirns Schnitte durch die graue Substanz auf die Täfelchen gelegt wurden, in kürzester Zeit eine saure Reaktion beim Abheben der Substanz sich bemerkbar machte. Die weiße Substanz dagegen, in der nämlichen Weise untersucht, reagierte stets neutral oder schwach alkalisch. War der Schnitt absichtlich zugleich durch die beiden Substanzen gelegt, so konnte man deutlich sehen, wie sich die graue Substanz, ein rötliches Bild hinterlassend, von der weißen abhob. Hierbei war es gleichgiltig, ob die Tiere Morphium oder Curare bekommen hatten, oder ob sie sofort getötet worden waren.

Um dem Einwande zu begegnen, daß vielleicht postmortale Veränderungen im Spiele seien, wurden endlich nach Abtragung des Schädeldaches spitze, cylindrische, mit neutraler Lackmuslösung getränkte Gipsstifte in das Gehirn eingesenkt, und zwar sowohl in die graue Substanz, als auch nach Abtragung der letzteren in die Marksubstanz. In allen Fällen war die Reaktion der grauen Substanz sauer, die der weißen neutral oder schwach alkalisch.

Die entsprechende Untersuchung des Rückenmarks ergab das nämliche Resultat.

Bedenkt man, daß die graue Substanz des Centralnervensystems außer dem Bindegewebe und den Nervenfasern fast nur aus Ganglienzellen besteht, die weiße Substanz dagegen im wesentlichen nur aus Bindegewebe und Nervenfasern, so muß man schließen, daß die graue Substanz ihre saure Reaktion den Ganglienzellen verdankt.

Im Einklang hiermit steht das Verhalten von Gangliengruppen, die sich außerhalb des Gehirns und Rückenmarks im Organismus finden. Gscheidlen fand z. B. die Reaktion der Ganglienknoten des N. splanchnicus stets sauer, während die verbindenden Nervenfasern neutral oder schwach alkalisch reagierten.

Auch beim spontanen Absterben der nervösen Centralorgane ist die Reaktion der grauen und weißen Substanz zu trennen. Gscheidlen konnte mit Hilfe seines Verfahrens nachweisen, daß hierbei die Acidität der grauen Substanz bis zu einem gewissen Grade zunimmt, daß dagegen bei der weißen Substanz eine saure Reaktion ebensowenig eintritt, als bei den peripheren Nerven. Die Reaktion dieser Gebilde wird auch nach dem Tode neutral oder alkalisch gefunden.

Anders gestaltet sich der Befund, wenn man beide Substanzen auf 45—50° C erwärmt. Dann wird auch die weiße Substanz sauer, während der Säuregrad der grauen Substanz zuzunehmen scheint.

Bemerkenswert ist endlich die Beobachtung, daß nach Ausspülung des Gehirns durch Eintreiben von 0,6-proz. Kochsalzlösung in die beiden Carotiden die Reaktion auch in der grauen Substanz neutral gefunden wird. Erhitzt man aber ein derartig ausgewaschenes Gehirn auf 45—50° C, so tritt in beiden Substanzen wieder saure Reaktion ein. Durch das Ausspülen ist also aus der grauen Substanz eine Säure entfernt worden, welche sich beim Erwärmen wieder bildet.

Ueber die Natur der Säure, welche die saure Reaktion der grauen Substanz im Leben bedingt, läßt sich etwas absolut Sicheres nicht aussagen. Wir wissen nur, daß dieselbe fix und ausspülbar ist. Da indessen die tote Gehirnmasse reichlich Milchsäure enthält, läßt sich annehmen, daß diese die saure Reaktion hervorruft, womit zugleich eine Analogie zum Muskelgewebe gegeben sein würde.

Milchsäure wurde zuerst durch BIBRA[1]), später auch durch W. MÜLLER[2]) im Gehirn aufgefunden. Letzterem gelang es, aus 50 Pfd. Ochsenhirn 12 g Calciumlaktat darzustellen. Bei diesen Analysen wurde jedoch die graue und die weiße Substanz zusammen verarbeitet.

Um die beiden Massen gesondert auf ihren Milchsäuregehalt zu prüfen, wurde von GSCHEIDLEN[3]) die graue und die weiße Substanz von 11 eben getöteten Hunden allmählich gesammelt und sofort nach dem jedesmaligen Abtragen behufs Verhütung postmortaler Zersetzung in absoluten Alkohol geworfen.

Als auf diese Weise eine hinlängliche Menge von grauer und weißer Substanz erhalten war, wurden die Stücke aus dem Alkohol genommen, mit Wasser zerrieben und durch Siedehitze die Eiweißkörper entfernt. Das fast neutral reagierende Filtrat wurde mit dem Alkohol, in welchem die Stücke gelegen hatten, vereinigt, mit Barytwasser neutralisiert, abermals filtriert und eingeengt. Den sirupösen, Baryt enthaltenden Rückstand extrahierte GSCHEIDLEN sodann mit Schwefelsäure und Aether. Nach dem Verdunsten des Aetherextraktes wurde das Residuum in Wasser aufgenommen, mit Calciumkarbonat in der Siedehitze behandelt, abermals filtriert, und das Filtrat eingedampft.

Aus dem Filtrate der grauen Substanz wurden so von GSCHEIDLEN 0,4 g milchsaurer Kalk gewonnen, während in dem eingeengten Rückstande der Marksubstanz nur minimale Mengen von Calciumlaktat nachgewiesen werden konnten. Ebenso erhielt dieser Forscher in einer gesonderten Untersuchung der grauen und weißen Substanz eines Pferdegehirns (612 g) nur Spuren von milchsaurem Kalk aus der weißen Substanz, während aus der grauen über 0,2 g dargestellt werden konnten.

Nach den Untersuchungen von W. MÜLLER[4]) ist die im Gehirn vorkommende Milchsäure gewöhnliche Gärungsmilchsäure und keine Fleischmilchsäure, was von GSCHEIDLEN bestätigt wird. Neben der Milchsäure wurden von BIBRA und von MÜLLER durch Destillation des wäßrigen Extraktes noch geringe Mengen einer flüchtigen organischen Säure erhalten, die sich gegen Silbernitrat wie Ameisensäure verhielt.

Ueber die Eiweißstoffe des Gehirns liegen nur sehr spärliche Mitteilungen vor, während diejenigen der Nerven wohl kaum untersucht worden sind.

Selbst BAUMSTARK[5]), dessen Untersuchungsmethode eine Bestimmung der löslichen Eiweißstoffe des Gehirns gestattet, giebt nur an, daß dieselben sich völlig wie diejenigen der Muskelextrakte verhielten.

---

1) v. BIBRA, Vergleichende Untersuchungen über das Gehirn des Menschen und der Säugetiere, Mannheim 1854, S. 63.

2) W. MÜLLER, Ueber die chemischen Bestandteile des Gehirns, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 103, 1857, S. 152.

3) GSCHEIDLEN, a. a. O. S. 178.

4) W. MÜLLER, a. a. O.

5) BAUMSTARK, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 161.

Hiermit stimmt eine Angabe von PETROWSKY[1]) überein, welcher in der grauen sowohl wie in der weißen Substanz einen Eiweißkörper fand, welcher in verdünnte Kochsalzlösung übergeht, aber daraus gefällt wird durch Sättigung der Lösung mit Kochsalz oder durch Eingießen derselben in viel Wasser. Doch läßt sich nicht entscheiden, ob es sich um Myosin handelte, denn der Koagulationspunkt wurde nicht bestimmt. In der grauen Substanz konnte ferner PETROWSKY einen bei 75° C koagulierenden Eiweißstoff nachweisen, dessen Existenz in der weißen Substanz zweifelhaft war.

Neuerdings will endlich HALLIBURTON[2]) aus der grauen Substanz des Hirns und Rückenmarks ein Nukleoalbumin sowie zwei Globuline (Koagulationspunkt 47 bezw. 75° C) isoliert haben. Diese beiden „Neuroglobuline" sollen in geringer Menge auch in der weißen Substanz vorhanden sein.

Die in neutralen Flüssigkeiten unlöslichen Proteinsubstanzen des Gehirns gehören zum großen Teil seinem Stützgewebe an und bestehen aus Kollagen, Elastin, Nukleïnen[3]) und aus Neurokeratin.

An Nukleïnen scheint das ausgebildete Gehirn trotz seines Zellreichtums ziemlich arm zu sein. Dies ergiebt sich aus dem Befund von HOPPE-SEYLER[4]), nach welchem die Asche der Ganglienzellen nach vorherigem Ausziehen der Lecithine mittels Aether alkalisch reagiert. Im Gegensatz hierzu steht das embryonale Gehirn, dessen Zellen an Nukleïnen sehr reich sind. Diese Thatsache bildet eine Stütze der von KOSSEL[5]) vertretenen Anschauung, daß die physiologische Funktion des Nukleïns in einer Produktion neuer organischer Substanz zu suchen sei. Nach diesem Forscher ist nicht nur im Gehirn, sondern ganz besonders auch im Muskelgewebe der Nukleïngehalt ein bedeutender, solange noch im embryonalen Zustande eine lebhafte Vermehrung der Zellen stattfindet, während das Nukleïn allmählich aus dem Zellkern verschwindet, wenn die Ganglienzelle für ihre eigentümliche Funktion ausgebildet ist und Neubildungsprozesse an ihr nicht mehr nachzuweisen sind.

Das Neurokeratin ist dem Nervensystem eigentümlich und muß daher hier eine nähere Besprechung erfahren.

Man findet das Neurokeratin[6]) in den markhaltigen Nerven sowie in den nervösen Centralorganen aller Tiere. Da es in Alkohol und Aether, in Magen- und Pankreassaft und in verdünnter Kalilauge unlöslich ist, hinterbleibt es beim successiven Behandeln des Gehirns oder der peripheren Nerven mit diesen Lösungsmitteln im Rückstande.

---

1) D. PETROWSKY, Zusammensetzung der grauen und weißen Substanz des Gehirns, Pflüger's Archiv, Bd. 7, 1873, S. 370.

2) HALLIBURTON, Die Eiweißstoffe des Nervengewebes, Journ. of Physiol., Bd. 15, 1893, S. 70.

3) R. v. JACKSCH, Ueber das Vorkommen von Nukleïn im Menschengehirn, Pflüger's Arch., Bd. 13, 1876, S. 469. GEOGHEGAN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 338.

4) HOPPE-SEYLER, Physiologische Chemie, 1881, S. 676.

5) Vergl. SCHIEFFERDECKER u. KOSSEL, Gewebelehre, 1891, I, S. 232.

6) A. EWALD und W. KÜHNE, Ueber einen neuen Bestandteil des Nervensystems, Verhandl. d. naturhistor.-medizin. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 1, 1877, S. 357. W. KÜHNE u. CHITTENDEN, Ueber das Neurokeratin, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 291.

Diese Eigenschaft, nach Einwirkung der genannten Agentien eine unlösliche organische Substanz zu hinterlassen, teilt das Nervensystem nur noch mit den verhornten Gebilden der Oberhaut.

Zur Gewinnung des Neurokeratins werden in der Regel Gehirn oder Nerven zunächst durch Alkohol-Aether von ihren Markstoffen befreit, worauf durch künstlichen Magen- oder Pankreassaft die eigentlichen Gewebebildner und endlich durch verdünnte Kalilauge die Nukleïne entfernt werden. Doch kommt es auf die Reihenfolge dieser Behandlungen durchaus nicht an.

Behandelt man Nervenfasern in derselben Weise, jedoch unter sorgfältiger Vermeidung jeder mechanischen Einwirkung, so läßt sich mikroskopisch nachweisen, daß das Neurokeratin doppelte Scheiden bildet, von denen die äußere das Nervenmark unter der Schwannschen Scheide, die innere den Achsencylinder umhüllt, beide verbunden durch eigentümlich knorrige Gerüste [1]).

Bemerkenswert ist der geringe Schwefelgehalt des Neurokeratins. Dasselbe enthält aschefrei davon nur 1,8—2,2 Proz., während die gewöhnlichen Keratine 4—5 Proz. Schwefel besitzen. Unter den weiteren elementaren Bestandteilen des Neurokeratins fällt der Kohlenstoff durch hohe (56—57 Proz.), der Stickstoff durch niedere Zahlen (14—12 Proz.) auf, während die übrigen Keratine in dieser Beziehung von den gewöhnlichen Eiweißstoffen nicht abweichen.

Die Mengen des Neurokeratins bestimmten Kühne und Chittenden im Plexus brachialis, in der Kleinhirnrinde sowie in der grauen Substanz vom Menschen zu etwa 0,3 Proz. [2]), während die reine weiße Substanz des Großhirns bedeutend mehr, nämlich 2,9 Proz. davon aufwies.

Bei den wirbellosen Tieren, denen markhaltige Nervenfasern fehlen, läßt sich das Neurokeratin nicht nachweisen. Es wird hier durch andere widerstandsfähige Verbindungen, namentlich durch Chitin ersetzt.

Kühne und Chittenden [3]) brachten den aus Nervenfasern und Ganglienzellen bestehenden Bauchstrang von mehreren Hummern in Magen- und Pankreassaft, extrahierten den Rückstand zunächst mit Alkohol-Aether und dann mit verdünnter Kalilauge. Daß der schließlich gebliebene Rest aus Chitin bestand, ergab sich aus seiner Löslichkeit in konzentrierter Schwefelsäure. Wurde ferner die Flüssigkeit in siedendes Wasser gegossen und nach dem Erkalten neutralisiert, so reduzierte sie wie der Traubenzucker Fehling'sche Lösung.

Als „Myelinsubstanzen" werden diejenigen Verbindungen des Nervensystems bezeichnet, welche den Inhalt der Markscheide bilden. Es sind im wesentlichen Lecithine, Cholestearin und das sog. Protagon, von welchen die beiden ersteren Stoffe in geringer Menge auch in den Ganglienzellen enthalten sind. Da die Lecithine beim Zusammentreffen mit Wasser die auf S. 69, Teil I erwähnten, mikroskopisch zu beobachtenden, eigentümlichen Myelinformen bilden, und

---

1) Vergl. W. Kühne u. Chittenden, a. a. O. S. 313—323.

2) Ebensoviel Neurokeratin fand auch Josephine Chevalier im N. ischiadicus des Menschen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 100.

3) A. a. O. S. 305.

dasselbe, wie gleich erwähnt werden soll, auch für das Protagon gilt, erklärt es sich, daß die gleiche Quellungserscheinung auch beim Benetzen der Marksubstanz selbst eintritt [1]).

Von den Myelin- oder Marksubstanzen des Nervensystems ist demselben, soweit bekannt, nur das Protagon eigentümlich.

Seine Darstellung wurde bei den Bemerkungen über die Analyse des Gehirns bereits mitgeteilt. Uebrigens gewinnt man es auch in genügender Menge, wenn man die von Blut und Häuten vollständig gereinigte und zerkleinerte Gehirnmasse direkt erst mit kaltem und dann mit auf 45° erwärmtem Weingeist von 85 Proz. einige Tage extrahiert, warm filtriert und auf 0° C abkühlt, wobei sich das Protogon abscheidet. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Weingeist, welcher auf 45° erwärmt ist, um dann auf 0° gebracht zu werden und durch Waschen der einzelnen Krystallisationen mit kaltem Aether erhält man ein ganz reines Präparat.

Das Protagon ist zuerst von LIEBREICH [2]) aus dem Gehirn dargestellt worden. Es ist nach diesem Forscher eine phosphorhaltige chemische Verbindung, welche leicht, namentlich auch durch Kochen mit Barytwasser, in die Zersetzungsprodukte des Lecithins (höhere Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und Cholin) sowie in das glykosidartige Cerebrin zerfällt.

Das Protagon enthält etwa 66 Proz. C., 11 Proz. H., 3 Proz. N., 17 Proz. O., 1,2 Proz. P. Aus diesen Zahlen hat LIEBREICH die Formel $C_{116}H_{241}N_4PO_{22}$ konstruiert, welche einen Begriff von derjenigen Größe des Moleküls giebt, die man mindestens anzunehmen hat.

Die Befunde von LIEBREICH sind in der Folge von BLANKENHORN und GAMGEE [3]), von BAUMSTARK [4]), von KOSSEL und FREYTAG [5]) sowie von RUPPEL [6]) im allgemeinen bestätigt worden. Nur soll erwähnt werden, daß die Präparate von KOSSEL und FREYTAG sämtlich Schwefel (0,51 Proz.) enthielten, welchen die genannten Forscher als zum Molekül des Protagons gehörend betrachten. Dieser Schwefelgehalt wird indessen in neuester Zeit von RUPPEL auf eine verunreinigende Beimengung zurückgeführt [7]).

Das Protagon ist in warmem Alkohol von 45° leicht, in kaltem Wasser dagegen sehr schwer löslich und krystallisiert daraus, je nach der Schnelligkeit der Abkühlung, bald in rosettenartig vereinigten, mikroskopischen, bald in großen gekrümmten, fast makroskopischen

1) Vergl. auch RUMPF, Zur Histologie der Nervenfaser und des Achsencylinders, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg, Bd. 2, 1879.

2) LIEBREICH, Ueber die chemische Beschaffenheit der Gehirnsubstanz, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 134, 1865, S. 29 sowie Virchow's Archiv, Bd. 39, 1867.

3) BLANKENHORN u. GAMGEE, Ueber Protagon, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 260.

4) BAUMSTARK, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 145.

5) A. KOSSEL, Ueber einige Bestandteile des Nervenmarks, Du Bois' Archiv, 1891, S. 359 u. ff., sowie A. KOSSEL und F. FREYTAG, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 431.

6) W. RUPPEL, Zur Kenntnis des Protagons, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1894, S. 86.

7) W. RUPPEL, a. a. O. S. 99.

Nadeln. Niemals darf eine solche Krystallisation knollige, durchsichtige Gebilde zeigen mit völlig glatten Konturen. Dieselben gehören den Zersetzungsprodukten des Protagons an.

In kaltem Aether löst sich das Protagon kaum, dagegen ziemlich leicht beim Erwärmen desselben, um daraus beim Abkühlen in feinen Nadeln zu krystallisieren.

Aus Alkohol krystallisiert, zwischen Fließpapier abgepreßt und über Schwefelsäure getrocknet, bildet es ein lockeres weißes Pulver, das durchaus nicht hygroskopisch ist. Mitunter erhält man auch wachsartig zusammenhängende Stücke, die sich aber leicht zu einem zarten Pulver zerdrücken lassen, ähnlich wie die Masse guter Stearinkerzen.

Mit Wasser quillt das Protagon auf und bildet schließlich damit eine opake Lösung.

Beim Erhitzen wird das trockene Pulver von 150—180° an gelblich, indem allmähliche Zersetzung eintritt. Die hierbei entstehenden Produkte schmelzen bei 200—203° und beginnen bei 220° sich zu verflüchtigen.

In alkoholischer Lösung zersetzt sich das Protagon schon bei 48°, ebenso in ätherischer Lösung beim Sieden, um in seine oben genannten Komponenten zu zerfallen.

Um von diesen das glykosidartige Cerebrin zu erhalten, ist eine vorausgehende Darstellung des Protagons nicht erforderlich; man kann das erstere auch direkt aus dem frischen Gehirn gewinnen, wenn man dasselbe mit Barytwasser zerreibt, einmal aufkocht und den abgepreßten Rückstand zunächst mit kaltem Aether-Alkohol extrahiert und dann mit heißem Alkohol auszieht. Beim Abkühlen der alkoholischen Lösung auf 0° fällt dann das Cerebrin, noch verunreinigt mit Fetten und Cholestearin, als voluminöser weißer Niederschlag aus. In dieser Weise wurde es im wesentlichen zuerst von W. Müller[1]) dargestellt. Durch erschöpfendes Ausziehen des Cerebrins mit kaltem Aether und wiederholtes Umkrystallisieren aus heißem Alkohol gewann es dieser Forscher als eine weiße, vollkommen neutral reagierende, phosphorfreie Substanz.

Dieselbe löst sich nicht nur in heißem Alkohol, sondern auch in erwärmtem Aceton, um beim Abkühlen wieder auszufallen.

Da bei der Einwirkung des Aetzbaryts auf Cerebrin dieses partiell leicht weiter zersetzt wird, hat Kossel[2]) für die Abspaltung desselben aus vorher dargestelltem Protagon ein besonderes Verfahren angegeben, durch welches 50 Proz. des angewandten Protagons als Cerebrin gewonnen werden.

Das Protagon wird zu diesem Behufe in Methylalkohol gelöst, mit einer heißen methylalkoholischen Lösung von Aetzbaryt versetzt und auf dem Wasserbade einige Minuten erwärmt. Der entstehende voluminöse Niederschlag enthält die ganze Menge des aus dem Pro-

1) W. Müller, Ueber die chemischen Bestandteile des Gehirns, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 105, 1858, S. 361. Ein von dieser Methode nur in unwesentlichen Punkten abweichendes Verfahren hat später E. Parkus angegeben. Vergl. E. Parkus, Ueber einige neue Gehirnstoffe, Inaug.-Diss. Leipzig, 1881, S. 11 und S. 28 Anm. sowie Journ. f. prakt. Chem., Bd. 24, 1881, S. 310.

2) Vgl. A. Kossel, a. a. O.

tagon entstehenden Cerebrins. Diese Verbindung wird abfiltriert, in Wasser verteilt, durch Kohlensäure vom Baryt befreit, und der in Wasser nicht gelöste Anteil mit Alkohol erwärmt. Beim starken Abkühlen der alkoholischen Lösung fällt dann das Cerebrin zum größten Teil aus, welches aus Alkohol einige Male umkrystallisiert wird.

PARCUS[1]) hat nun nachgewiesen, daß die in der angegebenen Weise dargestellten Cerebrinpräparate keine einheitliche Substanz sind, sondern als ein Gemisch von drei sich sehr nahe stehenden, vielleicht homologen Körpern betrachtnt werden müssen, welche durch fraktionierte Krystallisation aus warmem Alkohol, beziehungsweise aus Aceton beim langsamen Abkühlen der Lösungsmittel voneinander trennbar sind. Hiernach ist zu unterscheiden zwischen dem Cerebrin, Homocerebrin und dem Encephalin.

Das Cerebrin und Homocerebrin scheint bereits früher THUDICHUM[2]) als Phrenosin und Kerasin beschrieben zu haben. Ihre Existenz ist ferner neuerdings von KOSSEL[3]) bestätigt worden.

Das reine Cerebrin (Phrenosin) ist durch seine völlige Unlöslichkeit selbst in siedendem Aether ausgezeichnet. Aus warmem Alkohol scheidet es sich beim Abkühlen als krystallinisches Pulver ab, welches aus farblosen, durchsichtigen Globuliten besteht. Reibt man es mit konzentrierter Schwefelsäure an, so erhält man eine helle, gelbe, klare Flüssigkeit, welche bei längerem Stehen an der Luft eine purpurrote, später grau werdende Haut abscheidet, wobei die Lösung farblos wird. Es ist nur schwach hygroskopisch und erfährt selbst mit heißem Wasser zusammengebracht nur eine geringe Quellung. Die Substanz beginnt bei 160° C zu schmelzen, nachdem bereits lange vorher infolge partieller Zersetzung eine Gelb- und Braunfärbung eingetreten ist. Das Cerebrin enthält etwa 69 Proz. C., 11 Proz. H., 2,2 Proz. N. und 17,25 Proz. O., woraus KOSSEL unter Berücksichtigung des Molekulargewichtes als wahrscheinlichste Formel $C_{70}H_{140}N_2O_{13}$ konstruiert hat.

Das Homocerebrin (Kerasin) ist in geringeren Mengen im Gehirn enthalten, als das Cerebrin, denn die Ausbeute beträgt nur $^1/_4$ des gewonnenen Cerebrins. Es unterscheidet sich vom Cerebrin, abgesehen von seiner größeren Löslichkeit in absolutem Alkohol, namentlich durch seine Löslichkeit in siedendem Aether. Es ist nicht hygroskopisch und stellt getrocknet, nicht wie das Cerebrin, ein leichtes lockeres Pulver dar, sondern eine wachsartige, schwer zerreibliche Masse, welche Alkohol zurückhält. Aus langsam verdunstenden Lösungen scheidet es sich in außerordentlich feinen nadelförmigen Gebilden ab. Es schmilzt bei 150°, nachdem es schon von 130° an allmählich Gelbfärbung angenommen hat. Gegen konzentrierte Schwefelsäure sowie gegen Wasser verhält es sich wie das Cerebrin. Als wahrscheinlichste Formel nimmt KOSSEL für das Homocerebrin $C_{70}H_{138}N_2O_{12}$ an.

Das Encephalin wird vom Homocerebrin durch fraktionierte Krystallisation aus ihrer gemeinschaftlichen Lösung in Aceton geschieden. Beide Körper stehen sich sowohl in ihren Löslichkeitsverhältnissen, als auch in ihren sonstigen Eigenschaften näher als dem Cerebrin.

---

1) E. PARCUS, a. a. O.
2) THUDICHUM, Rep. of. Med. Officer of Privy Council 1874, p. 113.
3) KOSSEL, a. a O.

Von Alkohol aufgenommen vermag das Encephalin unter Umständen eine Gallerte zu bilden. Aus langsam verdunstenden Lösungen scheidet es sich in leicht gekrümmten, schönen Blättchen aus. Am meisten aber unterscheidet es sich vom Cerebrin und vom Homocerebrin durch sein Aufquellen in heißem Wasser, mit dem es einen vollständigen Kleister bildet, welcher auch nach dem Erkalten bestehen bleibt. Es schmilzt bei 150° C, nachdem schon bei 125° partielle Zersetzung eingetreten ist.

Kocht man die verschiedenen Cerebrine mit verdünnter Schwefelsäure, so werden sie gespalten. Es bildet sich einerseits eine reduzierende Substanz [1]), welche als Zucker [2]), und zwar als Galaktose [3]) erkannt worden ist, und andererseits ein fettähnlicher Körper, welchen GEOGHEGAN Cetylid genannt hat, und der beim Schmelzen mit Kalihydrat neben Methan und Wasserstoff Palmitinsäure liefert.

Bei der Oxydation mittels Salpetersäure in der Wärme entsteht aus dem Cerebrin ebenso wie aus Homocerebrin Stearinsäure [4]).

Die Existenz verschiedener aus dem Protagon durch Spaltung hervorgehender Cerebrine, welche man nach dem Vorschlage von THUDICHUM und KOSSEL zweckmäßig als „Cerebroside" zusammenfaßt, sowie die Thatsache, daß die Protagonpräparate trotz größter Sorgfalt bei ihrer Darstellung häufig zu abweichenden analytischen Ergebnissen geführt haben, läßt darauf schließen, daß auch der als Protagon bezeichnete Körper keine chemische Einheit bildet, sondern als eine Gruppe nahe verwandter Stoffe zu betrachten ist.

Das Vorkommen dieser Protagone scheint nicht auf das Nervensystem beschränkt zu sein. Denn höchst wahrscheinlich ist das in der Leber gefundene Jekorin [5]) eine zu ihnen gehörende Verbindung, welche übrigens auch im Gehirn nachgewiesen wurde [6]).

Ebenso wie die Protagone sind auch ihre Spaltungsprodukte, die Cerebroside, außerhalb des Nervensystems gefunden worden, und zwar sowohl im Komplex der Protagone, als auch im freien Zustande, nämlich in der Milz [7]), im frischen und gestandenen Eiter, in der Adipocire, in Spermatozoen [8]) und in den Leukocyten [9]).

Ueber die Art der im Gehirn sich findenden Lecithine scheinen eingehende Untersuchungen nicht vorzuliegen. Bei der Spaltung

---

1) LIEBREICH, Virchow's Archiv, Bd. 39, 1867, S. 183. E. GEOGHEGAN, Ueber die Konstitution des Cerebrins, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 3, 1879, S. 332. E. PARKUS, a. a. O.

2) THUDICHUM, Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 25, 1882, S. 23.

3) H. THIERFELDER, Ueber die Identität des Gehirnzuckers mit Galaktose, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 209.

4) Vgl. KOSSEL u. FREYTAG, a. a. O. S. 448—451.

5) E. DRECHSEL, Ueber einen neuen, schwefel- und phosphorhaltigen Bestandteil der Leber, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 33, 1886, S. 425.

6) BALDI, Einige Bemerkungen über die Verbreitung des Jekorins im tierischen Organismus, Du Bois' Arch., 1887, Suppl., S. 100.

7) F. HOPPE-SEYLER, Medicin.-chemische Untersuchungen, Berlin 1866—1871, S. 486.

8) KOSSEL u. FREYTAG, a. a. O. S. 453—456.

9) L. LILIENFELD, Zur Chemie der Leukocyten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 476.

mittels Barytwasser liefern sie, neben Cholin und Glycerinphosphorsäure, Palmitin-, Stearin- und Oelsäure [1]).

Bemerkenswert ist ferner, daß nicht nur, wie bereits erwähnt wurde, Milchsäure, sondern auch die meisten anderen in Wasser löslichen Extraktivstoffe des Muskels im Gehirn gefunden worden sind. So hat man Kreatin [2]) aus dem Gehirn des Menschen und von Tauben dargestellt. Auch Harnsäure, Harnstoff, Xanthin, Hypoxanthin, Guanin und Adenin sind daselbst nachgewiesen. KOSSEL [3]) fand im menschlichen Gehirn an Nukleïnbasen ungefähr 0,027 Proz. der feuchten Gehirnsubstanz. Diese Basen kommen daselbst wohl kaum im freien Zustande vor, sondern sind Zerfallsprodukte der in den zelligen Elementen des Gehirns vorhandenen Kernnukleïne. Aus 50 Pfd. Ochsenhirn vermochte endlich W. MÜLLER [4]) 10 g Inosit zu gewinnen.

Die Mineralstoffe des Gehirns betragen nach GEOGHEGAN [5]), welcher die Marksubstanzen vor der Verbrennung sorgfältig extrahierte, um deren Phosphor nicht als Phosphorsäure in die Asche gelangen zu lassen, 0,29—0,7 Proz. der frischen Gehirnsubstanz. Sie bestehen aus Chlor, Phosphorsäure, Kohlensäure, Schwefelsäure, Eisen, Kalk, Magnesia, Kali und Natron.

Der Wassergehalt des Gehirns vom Menschen berechnet sich für die graue Substanz aus zahlreichen Analysen im Mittel auf 84 Proz. [6]), für die weiße auf 70 Proz., während die peripheren Nerven davon nur 67 Proz. enthalten [7]). Viel wasserreicher ist das embryonale Gehirn. RASKE [8]) fand darin beim Rind nicht weniger als 91 Proz. Wasser.

Die quantitativen Bestimmungen der einzelnen Gehirnstoffe in der grauen und weißen Substanz können, soweit sie die organischen Stoffe betreffen, auf Exaktheit keinen Anspruch erheben.

Es ergiebt sich dies aus der Schwierigkeit, beide Substanzen vollkommen voneinander zu trennen, aus der leichten Zersetzbarkeit einzelner ihrer Komponenten, sowie aus der Gegenwart von Stoffen,

---

1) THUDICHUM, Grundzüge der anatomischen und klinischen Chemie, Berlin 1886, S. 36.

2) W. MÜLLER, a. a. O. STÄDELER, Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 72, 1857, S. 256 sowie Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 107, 1858, S. 314 und Bd. 116, 1860, S. 102.

3) Vgl. A. KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, Tabelle S. 8.

4) W. MÜLLER, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 103, 1857, S. 141. STRECKER, ebendas., Bd. 105, 1858, S. 316.

5) E. GEOGHEGAN, Ueber die anorganischen Gehirnsalze, nebst einer Bestimmung des Nukleïns im Gehirn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 335. Hier findet sich auch die ältere Litteratur.

6) Berechnet von W. KÜHNE nach den Analysen von v. BIBRA, BIRKNER, BOURGOIN u. WEISSBACH. Vgl. Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 311.

7) Die neuesten, hiermit übereinstimmenden Angaben finden sich bei HALLIBURTON, Journ. of. Physiol., Bd. 15, 1893, S. 70.

8) RASKE, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 342.

welche bisher der chemischen Untersuchung völlig entgangen sind. Die vorhandenen Analysen [1]) weichen daher denn auch ganz erheblich in ihren Resultaten voneinander ab. Es kann sich bei ihnen nur um Versuche handeln, über die Quantitätsverhältnisse einen ungefähren Ueberblick zu gewinnen.

Auf eine zahlenmäßige Mitteilung dieser Analysen kann daher in einem Lehrbuche wohl verzichtet werden. Soweit exakte Bestimmungen vorliegen, sind sie ohnedies bei den einzelnen Substanzen mitgeteilt worden.

Im allgemeinen hat sich indessen ergeben [2]), daß die graue Substanz des Gehirns getrocknet etwas mehr als zur Hälfte aus Eiweißstoffen besteht. In Aether lösliche Stoffe machen nur $^1/_4$ der ganzen Masse aus. Protagon enthält die graue Substanz sehr wenig. Die Hauptmasse der grauen Hirnsubstanz besteht also aus Wasser und Eiweißstoffen.

Die weiße Substanz zeigt eine ganz umgekehrte Verteilung der Stoffe. Die in Aether löslichen Verbindungen bilden hier viel mehr als die Hälfte der ganzen Trockenmasse, die Eiweißstoffe aber nur $^1/_4$ der ganzen Masse; auch Protagon enthält sie in großer Quantität.

Ferner ist bemerkenswert, daß die Gesamtasche der weißen Substanz nur 0,5 Proz. gegenüber 1,4 Proz. der grauen beträgt, was wohl zum Teil auf den größeren Wasser- und somit auch Kochsalzreichtum der grauen Substanz bezogen werden muß.

Endlich ist auch das Gehirn von Rindsembryonen analysiert worden. Die von Raske [3]) für dieses Gehirn gefundenen Zahlen stimmen, abgesehen von den in viel geringerer Menge vorhandenen Lecithinen, mit den von Petrowsky für die graue Substanz der erwachsenen Rinder gefundenen prozentischen Werten annähernd überein.

Dieser Befund kann indessen nicht auffallen, da beim Embryo ein Unterschied zwischen grauer und weißer Substanz nicht vorhanden ist [4]). Die Markscheiden entstehen erst in einem späteren Stadium der Entwickelung, ja nach den Untersuchungen Flechsig's zum größten Teil erst nach der Geburt.

Nun bilden aber die Markscheiden nicht allein anatomisch, sondern auch chemisch den eigentümlichen Charakter der weißen Substanz. Das embryonale Gehirn, welches dieser eigentümlichen Apparate entbehrt, steht daher auch chemisch der grauen Substanz sehr nahe.

---

1) D. Petrowsky, Zusammensetzung der grauen und weißen Substanz des Gehirns, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 367. Diese Analyse bezieht sich auf das Gehirn von Rindern, während die Analyse Baumstark's am Pferdegehirn ausgeführt wurde. Vgl. F. Baumstark, Ueber eine neue Methode, das Gehirn chemisch zu erforschen etc. (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 9, 1885, S. 187). Ferner J. Chevalier, Chemische Untersuchungen der Nervensubstanz (Ischiadicus vom Menschen), Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 10, 1886, S. 97.

2) Vgl. D. Petrowsky, a. a. O., sowie ferner Halliburton, Journ. of Physiol., Bd. 15, 1893, S. 90, u. Baumstark, a. a. O. S. 208.

3) K. Raske, Zur chemischen Kenntnis des Embryo, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 10, 1886, S. 340.

4) Schlossberger, Erster Versuch einer allgemeinen und vergleichenden Tierchemie, Leipzig 1858.

Wie bereits WITKOWSKY [1]) nachgewiesen hat, enthält dementsprechend auch das embryonale Gehirn kein Neurokeratin, dessen Auftreten vielmehr erst in dem Maße erfolgt, wie sich das Nervenmark entwickelt.

Aus der Untersuchung RASKE's ergiebt sich die analoge Erscheinung für das Protagon, welches im embryonalen Gehirn überhaupt nicht nachweisbar ist. Der Gehalt der weißen Substanz an dieser Verbindung ist, wie oben mitgeteilt wurde, ein beträchtlicher, während sie in der grauen Substanz nur spärlich sich vorfindet. Ja, nach HOPPE-SEYLER ist wahrscheinlich der geringe Protagongehalt, welcher bei der Analyse der grauen Substanz gefunden wurde, nur auf eine nicht zu vermeidende Beimengung von markhaltigen Fasern zu beziehen, so daß wir das Protagon als einen charakteristischen Bestandteil des Nervenmarks betrachten müßten. Dasselbe gilt wahrscheinlich auch für das Neurokeratin.

Die Befunde von RASKE und von WITKOWSKY haben also gezeigt, daß diese beiden Stoffe auch dem embryonalen nervösen Centralorgane fehlen, daß somit auch in dieser Beziehung eine vollkommene Analogie zwischen dem embryonalen Gehirn und der grauen Substanz besteht.

Auffallend ist der geringe Prozentgehalt des embryonalen Gehirns an Lecithinen, besonders, wenn man die von PETROWSKY in der grauen Substanz gefundenen Mengen damit vergleicht. Auch BAUMSTARK, welcher ürigens die Lecithinmengen in beiden Gehirnsubstanzen gleich fand, giebt dafür doch noch bedeutend größere Werte an als RASKE. Es bleibt somit vorläufig nur die Annahme, daß wir es hier mit einer eigentümlichen Ausbildung der zellig-nervösen Elemente zu thun haben, durch welche diese reich an Lecithin werden, und welche erst mit der späteren Entwickelung des Gehirns eintritt.

In den Ventrikeln des Gehirns, im Centralkanal des Rückenmarks sowie in den subarachnoidealen und subduralen Räumen beider Teile des Centralnervensystems sind geringe Mengen einer wasserklaren Flüssigkeit enthalten, welche von der gewöhnlichen Lymphe recht erheblich abweicht.

Normale Cerebrospinalflüssigkeit ist, wie es scheint, nur sehr selten zur Untersuchung gelangt. Jedenfalls ist dieselbe auffallend arm an festen Bestandteilen.

In der farblosen, schwach alkalischen, nicht gerinnenden Flüssigkeit, welche sich nach der chirurgischen Punktion eines Hirnventrikels bei einem sonst völlig gesunden Epileptiker nach außen entleerte, fand ich 0,97 Proz. Trockensubstanz und 0,78 Proz. Asche, so daß die Menge der organischen Verbindungen nur 0,19 Proz. betrug.

Ganz ähnliche quantitative Verhältnisse zwischen Wasser, Trockensubstanz und Asche haben sich für den Inhalt der Meningocele bei Spina bifida ergeben. HALLIBURTON [2]) fand in drei Fällen in der entleerten Flüssigkeit im Mittel 0,95 Proz. Trockensubstanz und 0,51

1) WITKOWSKY, Archiv f. Psychiatrie, Bd. 14, 1882, Heft 1.

2) HALLIBURTON, Vorläufige Mitteilung über die Albuminstoffe der Cerebrospinalflüssigkeit, Journal of Physiologie, Bd. 8, 1888, S. 14 sowie „Cerebrospinalflüssigkeit“, ebendas. Bd. 10, 1890, S. 232 und Bd. 12, 1891, S. 14.

bis 0,78 Proz. Asche. Nach diesem Forscher werden die in der Lösung vorhandenen geringen Eiweißmengen durch Magnesiumsulfat vollkommen ausgesalzt. Es handelt sich um bei 75° gerinnendes Serumglobulin, was auch HOPPE-SEYLER[1]) bestätigt. Außerdem aber will HALLIBURTON noch Albumosen und Pepton in dem Inhalte der Meningocele nachgewiesen haben. Doch wäre ein solcher Befund nur denkbar, falls es sich um völlig abgekapselte, dem Kreislauf entzogene Flüssigkeiten handelte. Im anderen Falle müßten die Albumosen und Peptone nach den allgemeinen Erfahrungen sehr bald mit dem Harn zur Ausscheidung gebracht werden. Jedenfalls würde das Auftreten von Albumosen und Peptonen auf abnorme Zersetzungsvorgänge in dem Inhalt der Meningocele hindeuten, wofür übrigens auch das von HALLIBURTON behauptete Vorkommen von Brenzkatechin in derartigen Flüssigkeiten spricht.

Erheblich eiweißreicher als bei Spina bifida, ist die abnorme Cerebrospinalflüssigkeit bei Hydrocephalus. Dies erklärt sich aus dem Umstande, daß bei der chronischen Form dieser Krankheit sich der Ventrikelinhalt infolge der vorhandenen Blutstauung den pathologischen Transsudaten nähert, während derselbe bei der akuten Form, der tuberkulösen Meningitis, mehr oder weniger einem entzündlichen Exsudate gleichkommt.

Der chronische Hydrocephalus enthält nach Untersuchungen von C. SCHMIDT[2]) 1,32 bis 1,92 Proz. feste Stoffe und 0,78 bis 0,94 Proz. Asche. Der Eiweißgehalt dieser pathologischen Flüssigkeit kann demnach bis 1 Proz. betragen.

Im Anschluß an das Gehirn soll die chemische Zusammensetzung des Auges besprochen werden, weil deren wichtigster Teil, die lichtempfindende Retina, aus einer besonderen Anlage des primitiven Vorderhirns sich entwickelt. Im übrigen beteiligen sich an der Bildung des Augapfels noch andere Organsysteme, von denen das Ektoderm die Linse entstehen läßt, während aus dem Mesoderm die bindegewebigen Teile des Sehapparates, nämlich der Glaskörper, die gefäßführende Choroidea nebst der Iris und die Sclera mit der pelluciden Cornea hervorgehen.

Die Eiweißstoffe der lichtbrechenden Medien des Auges haben in neuerer Zeit eine sehr eingehende Untersuchung durch MÖRNER[3]) erfahren. Da in diesen Abhandlungen die sehr umfangreiche ältere Litteratur besprochen ist, scheint eine ausführliche Angabe derselben hier überflüssig.

---

1) HOPPE-SEYLER, Physiologische Chemie, 1881, S. 608.

2) Vgl. C. SCHMIDT, Charakteristik der epidemischen Cholera, Leipzig 1850, S. 135—138; vgl. ferner HOPPE-SEYLER, Virchow's Arch., Bd. 16, 1859, S. 391.

3) C. TH. MÖRNER, Untersuchung der Proteinsubstanzen in den lichtbrechenden Medien des Auges, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 61—106, 213—232 und 233—256.

Als Untersuchungsmaterial wurden von Mörner mehr als 2000 völlig frische Rindsaugen verwendet.

Die Analyse der Linse hat ergeben, daß etwa die Hälfte ihrer Masse beim Schütteln mit Wasser oder verdünnter Kochsalzlösung leicht löslich ist, ohne daß ein Zerreiben des Gebildes notwendig wäre. Nach der vollkommenen Extraktion des löslichen Materials bleibt eine unlösliche, schimmernde Masse zurück, welche nach der mikroskopischen Untersuchung ausschließlich aus Linsenfasern oder aus Bruchstücken davon besteht. Sie giebt sämtliche Farbenreaktionen der echten Eiweißstoffe, besitzt deren elementare Zusammensetzung und spaltet beim Kochen mit Säuren kein reduzierendes Produkt ab. Vom Magensaft wird die Linsenfasersubstanz ohne Rückstand leicht aufgenommen. Mit Rücksicht auf ihre völlige Unlöslichkeit in neutralen Flüssigkeiten hat sie Mörner jenen Substanzen zugeteilt, welche von ihm als „Albumoïde“ (vergl. oben S. 49) bezeichnet worden sind. Vom Fibrin unterscheidet sich die Fasersubstanz der Linse, abgesehen von ihrer äußeren Beschaffenheit, besonders durch die leichte Löslichkeit in sehr verdünnten Mineralsäuren und fixen Alkalien (0,05 Proz. KOH), wobei offenbar eine Denaturierung erfolgt. Das beim Neutralisieren der Lösungen erhaltene Präcipitat ist ebenso wie die ursprüngliche Linsenfasersubstanz in Wasser und in neutralsalzhaltigen Flüssigkeiten ganz unlöslich, wird dagegen, von seiner Muttersubstanz abweichend, mit größter Leichtigkeit von verdünntem Ammoniak sowie von wenig Essigsäure aufgenommen. Bereitet man sich ferner aus dem Neutralisationspräcipitat eine äußerst schwach alkalisch reagierende Lösung, so wird dieselbe durch Sättigung mit Kochsalz vollständig gefällt. Dasselbe wird erreicht nicht nur beim Neutralisieren, sondern auch beim Einleiten von Kohlensäure in die alkalische Flüssigkeit. Erwärmt man endlich die alkalische Lösung allmählich, so scheidet sich der darin gelöste Eiweißkörper bei 50° C als Coagulum aus.

Die löslichen Proteïnsubstanzen der Linse gehören sämtlich den echten Eiweißkörpern an. Nukleïne oder Mucinsubstanzen finden sich in diesem Gebilde nicht. Sättigt man das wässerige Extrakt der Linse mit Magnesiumsulfat bei 30°, so erhält man eine ungemein starke, in Wasser leicht wieder lösliche Fällung. Das hiervon abgelaufene Filtrat dagegen giebt beim Aufkochen nur einen spärlichen Niederschlag. Hieraus ergiebt sich, daß bei weitem die Hauptmenge der löslichen Eiweißstoffe zur allgemeinen Gruppe der Globuline gehört[1]), während die Quantität des Albumins sehr gering ist. Sättigt man ferner die neutrale Eiweißlösung mit Kochsalz, so bleibt dieselbe klar. Hiernach wären die globulinartigen Eiweißstoffe der Linse speciell zu den Vitellinen (vergl. Teil I, S. 33) zu stellen. Indessen kann ihre neutrale salzhaltige Lösung unter keinen Umständen durch Verdünnung mit Wasser oder durch Dialyse gefällt werden. In diesem Punkte weichen also die löslichen Eiweißstoffe der Linse von allen bekannten Globulinsubstanzen im allgemeinen, die Vitelline mit eingerechnet, ab. Sie sind offenbar specifischer Natur. Durch Kohlensäure oder verdünnte Essigsäure werden sie teilweise wenigstens gefällt, um sich beim Zugeben von Neutralsalzen leicht und klar wieder aufzulösen.

1) Berzelius 1830.

Nähere Untersuchungen haben ergeben, daß die aus einem wäßrigen Linsenauszug mittels Essigsäure erhaltene Fällung aus einem Vitellin besteht, welches etwa nur 0,56 Proz. Schwefel enthält, der in seiner ganzen Menge fest gebunden ist, also durch Natronlauge und Bleiacetat nicht abgespalten werden kann. Dieses Vitellin ist namentlich in der äußeren Hälfte der Linsenmasse enthalten. Ein anderes Vitellin dagegen findet sich in deren innerem Teile, so daß es im Centrum der Linse so gut wie allein vorkommt. Diese Vitellinsubstanz enthält etwa 1,27 Proz. zum Teil durch Erwärmen mit Laugen abspaltbaren Schwefel.

Mörner unterscheidet daher die beiden Vitelline der Linse als α- und β-Krystallin, als deren elementare Zusammensetzung diejenige der einfachen Eiweißstoffe gefunden wurde.

Speciell zu bemerken ist, daß neutrale Lösungen des α-Krystallins durch Sättigung mit Magnesiumsulfat kaum getrübt werden, während bei 30° eine vollkommene Aussalzung erfolgt. Durch Einleiten von Kohlensäure wird die gelöste Substanz absolut gefällt, ohne daß durch einen Ueberschuß von Kohlensäure wieder Lösung eintritt. Dagegen entsteht aus der kohlensäurehaltigen trüben Flüssigkeit sogleich eine klare Lösung auf Zusatz von Neutralsalzen. Die Koagulationstemperatur des α-Krystallins liegt ungefähr bei 72° C.

Das β-Krystallin unterscheidet sich vom α-Krystallin, abgesehen von seiner großen, zum Teil mittels Natronlauge abspaltbaren Schwefelmenge, namentlich durch die stets unvollkommen bleibende Fällung beim Einleiten von Kohlensäure oder beim Zugeben von verdünnter Essigsäure zu seiner neutralen Lösung. Die Hauptmenge des β-Krystallins bleibt hierbei unausgefällt.

Die Menge des außer den beiden Krystallinen in der Linse vorkommenden Albuminstoffes ist sehr gering. Sie beträgt nicht einmal 1 Proz. der Totalmenge der löslichen Eiweißkörper. Wahrscheinlich handelt es sich um Serumalbumin.

Nach den Befunden von Mörner verteilen sich die löslichen und unlöslichen Eiweißstoffe in der Linsenmasse in der Weise, daß die Menge des unlöslichen Albumoids von außen nach innen zunimmt, während die Quantität der löslichen Eiweißstoffe von außen nach innen geringer wird.

Vergleicht man die Linse, mit Rücksicht auf ihre Entstehung aus dem Epithel, mit der äußeren Haut, so würde dem Albumoid das Keratin in Bezug auf die Unlöslichkeit in neutralen Flüssigkeiten entsprechen. Wie die Epidermiszellen sich mit zunehmendem Alter in Keratin verwandeln, aus welchem die äußeren Zelllagen der Haut ausschließlich bestehen, ebenso nimmt auch der Gehalt der Linsenfasern an unlöslichem Albumoid mit steigendem Alter zu, so daß die älteren Linsenfasern, die den Kern der Linse bilden, überaus mehr unlösliche Substanzen enthalten als die jüngeren, welche die äußeren Schichten der ausgewachsenen Linse oder sämtliche Linsenschichten des jungen Tieres bilden.

Mörner macht darauf aufmerksam, daß möglicherweise der senile Katarakt auf eine zu weitgehende Albumoidwandelung der Linsenfasern aufzufassen ist, indem die Linse nach Verlust der löslichen Eiweißkörper die Lichtstrahlen nicht mehr in ausreichendem Grade durchzulassen vermag. Thatsächlich scheint die Menge der löslichen Eiweißstoffe gegenüber den unlöslichen relativ vermindert zu

sein [1]). Daß wirkliches Keratin niemals in der kataraktösen Linse auftritt, ist durch die älteren Untersuchungen von Knies [2]) erwiesen.

Die frische Linse enthält nach den Bestimmungen von Berzelius [3]) und Laptschinsky [4]) ungefähr

63,50 Proz. Wasser und
36,50 „ feste Stoffe, von diesen sind etwa
35 „ Eiweißsubstanzen, und zwar [5])
17 „ unlösliches Albumoid,
11 „ β-Krystallin,
6,8 „ α-Krystallin,
0,2 „ Albumin.

Außerdem finden sich in der frischen Linsensubstanz:

0,29 Proz. Fett,
0,23 „ Lecithine,
0,22 „ Cholestearin und
0,8 „ Salze.

Die Salze enthalten neben wenig Calciumphosphat [6]) und einer entsprechenden Menge Kochsalz vorwiegend lösliche, alkalisch reagierende Salze, so daß die wäßrigen Auszüge der Linsensubstanz rotes Lakmuspapier blau färben.

Das Cholestearin sowie die Lecithine scheinen beim senilen Katarakt der Linse erheblich an Menge zuzunehmen. Dasselbe gilt im geringeren Grade auch für die anorganischen Salze, während nicht nur die Quantität der löslichen Proteïnstoffe, sondern auch der Gesamteiweißgehalt abnehmen soll [7]). Ob endlich eine Aenderung des Wassergehaltes eintritt, läßt sich aus den widersprechenden Angaben zur Zeit nicht entscheiden [8]).

Die Linsenkapsel besteht keineswegs aus Bindegewebe, mit dem sie die äußeren physikalischen Eigenschaften teilt. Hierauf hat zuerst Chittenden [9]) hingewiesen, welcher feststellte, daß diese Membran beim Digerieren mit Pankreassaft direkt und vollkommen gelöst wird, was beim Bindegewebe nicht der Fall ist (vergl. Teil I, S. 204).

Zieht man die rein präparierten Linsenkapselmembranen bei

---

1) Vgl. A. Cahn, Zur physiologischen und pathologischen Chemie des Auges, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 230.

2) Knies, Zur Chemie der Altersveränderungen der Linse, Untersuchungen aus dem physiologischen Institute der Universität Heidelberg, Bd. 1, 1878, S. 114.

3) Berzelius 1830.

4) Laptschinsky, Ein Beitrag zur Chemie des Linsengewebes, Pflüger's Arch., Bd. 13, 1876, S. 631.

5) Vgl. Mörner, a. a. O. S. 103.

6) Vgl. auch Mörner, a. a. O. S. 78.

7) Vgl. A. Cahn, a. a. O. S. 227—231 sowie O. Jacobsen, Klin. Monatsblatt f. Augenheilkunde, Bd. 15, S. 313.

8) Vgl. O. Jacobsen, a. a. O. sowie Deutschmann, Untersuchungen aus dem physiol. Institut zu Heidelberg, Bd. 1, 1878, S. 114.

9) Chittenden, Zur Histochemie der Membranae propriae und der Glashäute, Untersuch. aus dem physiolog. Institute d. Universität Heidelberg, Bd. 3, 1880, S. 188 sowie Mörner, a. a. O. S. 243.

Zimmertemperatur mit 0,1 Proz. Kalilauge aus, so gehen unter Albuminatbildung geringe Mengen eines darin enthaltenen einfachen Eiweißkörpers in Lösung, welcher durch mehrfach wiederholtes Extrahieren vollkommen ausgelaugt werden kann. Nach dem Auswaschen des Alkalis mit Wasser zeigen die Membranen sich äußerlich in keiner Weise verändert. Sie geben alle Farbenreaktionen der Eiweißkörper in ausgesprochener Weise, auch die MILLON'sche Probe, sowie die Schwarzfärbung beim Erwärmen mit Bleiacetat und Natronlauge, welche bekanntlich dem Bindegewebe nicht zukommen. Ferner ist die membranbildende Substanz bei gewöhnlicher Temperatur gegen Wasser, Salzlösungen, sowie gegen hinreichend verdünnte Säuren oder Alkalien ganz indifferent, löst sich aber in allen diesen Flüssigkeiten beim Kochen [1]) unter Bildung leicht löslicher Produkte. Die so erhaltenen neutralen oder neutralisierten Lösungen gelatinieren nicht, selbst nicht bei starker Konzentration.

Beim Auflösen durch Erwärmen mit Salzsäure wird die Grundsubstanz der Linsenkapsel unter Abspaltung eines Stoffes zerlegt, welcher alkalische Kupferlösung kräftig reduziert. Demnach muß diese Grundsubstanz zu den Glykoproteïden gezählt werden. Sie scheint ein unlösliches Mukoïd zu sein, wofür schließlich auch ihr verhältnismäßig geringer Stickstoff- und Schwefelgehalt (14,1 bezw. 0,83 Proz.) spricht. MÖRNER bezeichnet sie nach ihrem Vorkommen speciell als ein „Membranin".

Einen weiteren Repräsentanten dieser „Membranine" bildet die Grundsubstanz der DESCEMET'schen Haut, welche als leicht isolierbare Kutikularbildung die hintere Begrenzung der Cornea vorstellt. Nach dem völligen Extrahieren eines in sehr verdünnter Kalilauge leicht löslichen Eiweißstoffes verhält sich die rückständige Membran in vieler Beziehung der Linsenkapselgrundsubstanz gleich. Besonders in der Bildung einer reduzierenden Substanz beim Kochen mit verdünnter Salzsäure und in dem geringen Schwefelgehalt stimmt sie mit dieser überein. Die Verdaulichkeit der DESCEMET'schen Haut in alkalischem Pankreassaft wurde schon von EWALD und KÜHNE [2]) sowie von SASSE [3]) festgestellt. Indessen unterscheidet sich die Grundsubstanz derselben von derjenigen der Linsenkapsel durch die völlige Unlöslichkeit in siedendem Wasser [4]), selbst bei tagelanger Einwirkung. Erst gespannte Wasserdämpfe bringen die Membran in Lösung. Auch gegen die Einwirkung von Säuren und Alkalien erweist sich die Grundsubstanz der DESCEMET'schen Haut erheblich widerstandsfähiger als diejenige der Linsenkapsel.

Abgesehen von der ohne weiteres isolierbaren DESCEMET'schen Membran, läßt sich noch weiter die vor ihr liegende eigentliche Hornhaut ohne Schwierigkeit in zwei anatomisch scharf getrennte Teile zerlegen, welche den genetischen Verhältnissen entsprechen, indem die vordere

1) Vgl. die älteren Angaben von STRAHL, Archiv. f. physiologische Heilkunde, 1852, S. 332.

2) EWALD und KÜHNE, Die Verdauung als histologische Methode, Verhandlungen des naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, Bd. 1, 1877.

3) SASSE, Zur Chemie der DESCEMET'schen Membran, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg, Bd. 2, 1887, S. 433. Vergl. auch MÖRNER, a. a. O. S. 243.

4) Vergl. SASSE, a. a. O. sowie MÖRNER, a. a. O. S. 244.

Begrenzung der eigentlichen Grundsubstanz der Cornea von einem Epithellager nebst Basalmembran gebildet wird, die sich als Conjunctiva corneae von dem äußeren Integument ableitet.

Der Hornhautgrundsubstanz wurde lange Zeit, namentlich auf Grund einer Angabe von JOHANNES MÜLLER [1]), eine knorpelartige Struktur zugesprochen. Erst MOROCHOWETZ [2]) hat gezeigt, daß die Cornea sich chemisch mehr dem gewöhnlichen Bindegewebe nähert. Sie besteht im wesentlichen aus zwei Proteïnsubstanzen, nämlich aus gewöhnlichem Kollagen, welches das histologisch nachweisbare dichte Netzwerk äußerst feiner Fibrillen bildet und aus einem Mukoïd [3]), welches in einer konzentrierten Lösung das fibrilläre Netzwerk durchtränkt. Das Kollagen ist an Menge weit überwiegend und bildet nach den Befunden von MÖRNER rund $^4/_5$ der ganzen Grundsubstanz.

Das „Corneamukoïd“ gewinnt man durch 2—3-tägige Extraktion der zerkleinerten Hornhautgrundsubstanz mittels äußerst verdünnter Kalilauge oder Ammoniak. Man erhält dann ein klares, dünnflüssiges Extrakt ohne fadenziehende Beschaffenheit, aus welchem sich das Corneamukoïd beim Zusatz von Essigsäure als feinflockige Fällung ausscheidet, welche sich allmählich als kompakte Masse zu Boden setzt. Die ausgewaschene Fällung giebt, in destilliertes Wasser verbracht, beim vorsichtigen Zusatz von wenig Alkali eine klare, neutral reagierende Flüssigkeit, die sämtliche Eigenschaften und Reaktionen der Lösungen des gewöhnlichen Mucins besitzt, namentlich auch beim Kochen mit verdünnter Salzsäure eine reduzierende Substanz abspaltet. Nur die schleimige und fadenziehende Beschaffenheit der echten Mucinsubstanzen fehlt der neutralen Lösung des Corneamukoïds vollkommen, was in erster Linie dazu Veranlassung giebt, es nicht den typischen Mucinen, sondern vielmehr den Mukoïden anzureihen. Ferner aber stimmt auch seine elementare Zusammensetzung insofern nicht mit den echten Mucinen überein, als das Corneamukoïd bedeutend mehr Schwefel als die Mucine enthält. Es besitzt davon etwa 2 Proz., der zum Teil locker gebunden ist, so daß die Substanz beim Erwärmen mit Natronlauge und Bleiacetat sich schwarz färbt. Das Corneamukoïd muß demnach für einen der Hornhautgrundsubstanz eigentümlichen Bestandteil gehalten werden.

Das Epithellager der Hornhaut enthält keine Nukleïne, dagegen zwei Globulinsubstanzen, von denen die eine sehr reichlich vorhanden und wahrscheinlich mit Paraglobulin identisch ist, während die andere nur in äußerst geringer Menge vorkommt. Letztere besitzt gegen Fällungs- und Lösungsmittel etwa die Eigenschaften des Myosins. Ob sie aber damit identisch ist, läßt sich wegen ihrer geringen Menge vorläufig nicht entscheiden [4]).

In der gesamten Hornhaut des Rindes finden sich im frischen

---

1) JOHANNES MÜLLER, Ueber die Struktur und die chemischen Eigenschaften der tierischen Bestandteile der Knorpel und Knochen, Annal. der Physik und Chemie, Bd. 38, 1836, S. 295.

2) v. MOROCHOWETZ, Zur Histochemie des Bindegewebes, Verhandl. des naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 1, 1877.

3) Ueber die speciellen Eigenschaften des Corneamukoïds vergl. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 216.

4) Vergl. MÖRNER, a. a. O. S. 229—232.

Zustande etwa 76 Proz. Wasser und 24 Proz. feste Substanzen, von denen annähernd 1 Proz. anorganischer Natur ist[1]).

Die Sclera ist ebenfalls bindegewebiger Natur, was sich schon aus ihrem engen anatomischen Zusammenhange mit der Cornea vermuten läßt. Durch Anwendung desselben Verfahrens, wie bei der Untersuchung der Hornhaut, läßt sich auch die Sclera in zwei Bestandteile zerlegen, nämlich in eine Mukoïdsubstanz, die qualitativ keine Abweichung vom Corneamukoïd zeigt, und in typisches Kollagen. Indessen sind hier beide Bestandteile nicht in demselben Verhältnis vertreten, wie in der Cornea, indem das Mukoïd in der Sclera in erheblich geringerer Menge vorkommt, so daß die kollagene Substanz ungefähr $^7/_8$ des Ganzen ausmacht[2]).

Das Gewebe des Glaskörpers (Corpus vitreum) gehört dem gallertigen Bindegewebe (vergl. oben S. 44) an. Es besteht aus einer klaren alkalischen Flüssigkeit, welche in ein Fachgerüst subtiler Häutchen eingeschlossen ist, die aus Kollagen bestehen. Diese kollagenen Membranen machen im trockenen Zustande nur einen sehr geringen Bruchteil, höchstens 0,03 Proz., vom Gewicht des Glaskörpers aus[3]).

Zerschneidet man den Glaskörper mit der Scheere oder treibt ihn durch ein Sieb, so erhält man als eine gut filtrierbare, nicht fadenziehende Flüssigkeit den Humor vitreus oder die Glasflüssigkeit. Dieselbe enthält etwa 0,1 Proz. koagulierbares Eiweiß (Serumalbumin und Serumglobulin)[4]) und etwa ebensoviel einer Proteïnsubstanz, welche nach dem Verdünnen der Lösung mit dem 2—3-fachen Volumen Wasser durch Essigsäure gefällt und durch wiederholtes Auflösen in schwacher Lauge mit nachfolgender Wiederfällung gereinigt werden kann. Durch Kochen mit verdünnter Salzsäure entsteht aus derselben neben Pepton ein alkalische Kupferlösung reduzierendes Spaltungsprodukt. Hierdurch, sowie mit Berücksichtigung der übrigen chemischen und physikalischen Eigenschaften der aus der Glasflüssigkeit durch Essigsäure fällbaren Substanz ist nachgewiesen, daß sie den Mukoïden zugehört. Mörner bezeichnet sie als „Hyalomukoïd", weil dasselbe mit keinem der übrigen bekannten Mukoïde eine so große Uebereinstimmung zeigt, daß man an eine Identität mit demselben denken könnte. Besonders unterscheidet sich das Hyalomukoïd von seinem einzigen Verwandten in den lichtbrechenden Medien des Auges, dem Corneamukoïd, durch einen weit niedrigeren Schwefelgehalt (1,19 : 2,07 Proz.).

---

1) Vergl. His, Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der Cornea, Basel 1856.

2) Mörner, a. a. O. S. 228.

3) Lohmeier, Beiträge zur Histologie und Aetiologie der erworbenen Linsenstare, Zeitschr. f. rationelle Medizin, N. F. Bd. 5, 1854, S. 56. A. Cahn, Zur physiologischen und pathologischen Chemie des Auges, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 227.

4) Ueber die Eiweißkörper der Glaskörperflüssigkeit vergl. besonders: Mörner, a. a. O. S. 245—254. Hier finden sich die älteren Arbeiten von Berzelius (1830), Frerichs, Virchow, Lohmeier, Ciaccio, Schwalbe, Dogiel, Deutschmann, Portes, Cahn und Giacosa angeführt und besprochen. Vergl. auch R. A. Young, Journ. of Physiology, Bd. 16, 1894, S. 325.

Außer den genannten Eiweißstoffen und den gewöhnlichen Salzen der tierischen Flüssigkeiten sind in der Glasflüssigkeit auch geringe Mengen von Harnstoff (0,05 Proz.), Traubenzucker und von fleischmilchsauren Salzen nachgewiesen worden [1]).

Die Menge der festen Stoffe beträgt in der Glasflüssigkeit des Schafauges nach Bestimmungen von Young [2]) im Mittel 1,1 Proz., während die Quantität der anorganischen Salze 0,82 Proz. ausmacht, so daß für die organischen Stoffe 0,28 Proz. übrig bleiben.

Das sehr eiweißarme Kammerwasser (Humor aqueus) dürfte in seiner Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit sehr nahe kommen. Die alkalisch reagierende Flüssigkeit enthält nach den Befunden von Cahn [3]) etwa 0,08 Proz. koagulierbarer Eiweißstoffe, welche etwa zu gleichen Mengen aus Serumalbumin und Serumglobulin bestehen. Die Gesamtmenge der festen Stoffe beträgt im Kammerwasser etwa 1,2 Proz., diejenige der Aschenbestandteile allein etwa 1 Proz. [4]), so daß für die organischen Substanzen, zu denen außer Eiweiß auch Harnstoff, Traubenzucker und anscheinend auch Fleischmilchsäure gehören [5]), nur etwas über 0,2 Proz. übrig bleiben.

Die Retina ist die Endausbreitung des Nervus opticus. Ontogenetisch aber ist sie in ihren wesentlichen Bestandteilen als ein stark modifizierter Abkömmling der grauen Gehirnsubstanz zu betrachten. Die Retina besteht morphologisch aus feinen Nervenfasern, welche ein kompliziertes Stützgewebe durchdringen, um in dem lichtempfindenden Sehepithel, der sogenannten Stäbchen- und Zapfenschicht zu endigen. Daher ergiebt auch die chemische Analyse der Gesamtnetzhaut Resultate, welche einem nervösen und gleichzeitig epithelialen Gebilde entsprechen. Es finden sich neben viel Proteïnsubstanzen auch reichlich „Myelinstoffe" (vergl. S. 66).

Wie die graue Substanz des Gehirns, so reagiert auch die isolierte Retina in völlig frischem Zustande, wenn sie von der Glaskörperflüssigkeit gereinigt ist, deutlich sauer [6]), wird aber beim Liegen

1) Vergl. besonders W. Pautz, Beiträge zum Chemismus des Glaskörpers und des Humor aqueus, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1895, S. 212. Hier finden sich die zahlreichen Angaben älterer Autoren zusammengestellt, von denen Millon sowie Wöhler den Harnstoff, Jesner den Traubenzucker in der Glaskörperflüssigkeit auffanden.

2) R. A. Young, Die Grundsubstanz des Bindegewebes, Journ. of Physiol., Bd. 16, 1894, S. 325.

3) Vergl. A. Cahn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 224—226. Etwas mehr Eiweiß fand Deutschmann, Fortgesetzte Untersuchungen zur Pathogenese der Katarakte, Arch. f. Ophthalmologie, Bd. 25, 1879, S. 211. Erheblich niedrigere Angaben dagegen machen Lohmeier, Beiträge zur Histologie und Aetiologie der erworbenen Linsenstare, Zeitschr. f. rat. Med., N. F. Bd. 5, 1854, S. 56, sowie v. Jäger, Ueber die Einstellungen des dioptrischen Apparates, Wien 1861.

4) A. Cahn, a. a. O. S. 226.

5) Vergl. W. Pautz, a. a. O. Hier findet sich die gesamte ältere Litteratur zusammengestellt.

6) Chodin, Ueber die chemische Reaktion der Netzhaut und des Sehnerven, Sitzungsber. d. Wiener Akad., 1877, S. 121. Vergl. auch A. Cahn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 214.

schnell alkalisch. Im Leben ist die Netzhaut durchsichtig, erscheint aber nach dem Tode infolge eines Gerinnungsvorganges bald trübe. Durch Behandlung mit 10-proz. Kochsalzlösung kann diese Totenstarre der Retina wieder aufgehoben werden [1]).

CAHN [2]) fand bei der Untersuchung von Netzhäuten des Rindes, Pferdes und Schweines etwa

86 —90	Proz.	Wasser,
4 —6	„	lösliche Eiweißstoffe,
1,3 —1,7	„	unlösliche Proteïnsubstanzen,
0,05—0,5	„	Fett,
1 —2,9	„	Lecithine,
0,3 —0,8	„	Cholestearin,
0,8 —1,1	„	Salze.

Die Hauptmasse der trockenen Netzhaut wird demnach von Eiweißstoffen gebildet, welche sich durch verdünnte Kochsalzlösung extrahieren lassen. Das schwach alkalisch reagierende Filtrat enthält vorwiegend durch Wasser fällbare globulinartige Körper, von denen der eine mit Myosin identisch zu sein scheint, da er bei etwa 55° koaguliert. Ferner finden sich in der salzhaltigen Flüssigkeit ein bei etwa 70° koagulierender und ein anderer, schon bei 47° gerinnender Eiweißstoff. Endlich fällt Essigsäure eine Proteïnsubstanz, die sich in Mineralsäuren löst und durch Verdünnung mit Wasser aus dieser Lösung wieder gefällt werden kann. Diese Angaben über die löslichen Eiweißstoffe sind also fast dieselben, wie sie über diejenigen des Gehirns vorliegen. CAHN vermochte übrigens diese Uebereinstimmung auch durch einen Vergleich der Koagulationspunkte von Gehirn-, Ischiadicus- und Netzhautauszügen noch zu bestätigen.

Die in kochsalzhaltigem warmem Wasser unlöslichen Proteïnsubstanzen gehen aus den mit kochendem Alkohol ausgezogenen Netzhäuten beim Erhitzen mit Wasser in zugeschmolzenen Glasröhren in Lösung. Sie bestehen aus unbekannten, bei dieser Operation offenbar in Albumosen zerfallenden Stoffen, ferner wahrscheinlich aus Kollagen und einem typischen Mucin, woraus sich schließen läßt, daß das Stützgewebe der Retina im wesentlichen aus gewöhnlichem Bindegewebe besteht.

Das aus der Retina extrahierte Fett stammt vermutlich hauptsächlich aus ihren feinen markhaltigen Nervenfasern, denn die graue Substanz des Gehirns ist fast fettfrei, so daß dies wohl auch vom Sehepithel angenommen werden kann.

Der hohe Lecithingehalt der Retina ist etwa derselbe, wie in der grauen Hirnrinde. Die letztere enthält dagegen wesentlich mehr Cholestearin als die Retina. Auch die als Zersetzungsprodukte des Protagons bekannten Cerebrine sind aus der Netzhaut durch Extrahieren mit heißem Alkohol zu gewinneu, doch in erheblich geringerer Menge als aus dem Gehirn.

Die anorganischen Salze der Netzhaut sind vorwiegend in Wasser löslich. Auffallend ist die große Menge von Natriumphosphat, während das Kalium zurücktritt.

---

1) Vergl. AYRES, Untersuchungen aus dem physiolog. Institut der Universität Heidelberg, Bd. 2, 1879, S. 445.

2) A. CAHN, a. a. O. S. 215 u. ff.

Außer den genannten Stoffen enthält die Retina vieler Tiere nach der Entdeckung von Boll [1]) einen roten Farbstoff, welcher nach der Herausnahme des Auges durch die Einwirkung des Lichtes schnell zum Verschwinden gebracht wird. Indessen gelang es erst Kühne [2]) dieses Pigment, welches von ihm als „Sehpurpur" oder Rhodopsin bezeichnet wird, neben anderen Stoffen durch eine wäßrige Lösung von gallensauren Salzen aus der frischen Netzhaut zu extrahieren. Sowohl die Präparation der Netzhäute, als auch die Herstellung und Filtration des Auszuges muß in der Dunkelkammer bei Natriumlicht geschehen. Denn die sehpurpurhaltige Flüssigkeit wird ebenso durch Tageslicht gebleicht, wie die roten Netzhäute selbst, während gelbes Licht nur sehr langsam darauf einwirkt. Läßt man ferner auf das atropinisierte Auge eines längere Zeit in der Dunkelkammer gehaltenen Kaninchens während einiger Minuten das Tageslicht durch ein unterbrochenes Fenster einwirken und fixiert dann auf der Retina den noch vorhandenen roten Farbstoff durch eine 4-proz. Alaunlösung, so erhält man auf der toten Netzhaut längere Zett haltbare rote Bilder (Optogramme), welche der Form des Fensterkreuzes entsprechen, während die umliegenden Partien der Retina gebleicht sind.

Die hiernach nahe liegende Annahme, daß im Sehpurpur eine Substanz gefunden sei, durch deren photochemische Zersetzung ein Reiz im Sehepithel ausgelöst werde, der von der zugehörigen Opticusfaser zum psychooptischen Centrum des Großhirns geleitet, dort als Lichteindruck empfunden werde, hat sich indessen nicht bestätigt. Kühne hat nämlich gezeigt, daß der Sehpurpur nur in den äußeren Teilen der Netzhautstäbchen zu finden ist, während die Zapfen davon frei bleiben, so daß gerade die nur aus Zapfen bestehende Macula lutea, die Stelle des deutlichsten Sehens, gar keinen Sehpurpur enthält. Ferner findet sich der in den Stäbchen haftende Sehpurpur nicht einmal bei allen Tieren. Denn manche Vögel, namentlich die Hühner und Tauben, ferner gewisse Reptilien, z. B. das Chamäleon, lassen den Farbstoff gänzlich vermissen. Gewissen Nachttieren, wie einigen Fledermäusen, fehlt der Sehpurpur. Andere, wie die Eulen, besitzen ihn. Dasselbe gilt für die Tiefseefische, so daß auch die Annahme, das Vorkommen dieses Pigmentes stehe mit den Lebensgewohnheiten der verschiedenen Tiere im Zusammenhang, hinfällig wird. Kühne nimmt daher an, daß in jeder Netzhaut mehrere Sehstoffe existieren, von denen einer der Sehpurpur sei. Weil nun dieser Körper gerade farbig ist, so können wir an ihm die photochemischen Vorgänge wahrnehmen, während uns die Veränderungen der anderen farblosen Sehstoffe bei der Einwirkung des Lichtes entgehen [3]).

Der durch die Belichtung eines lebenden Auges zersetzte Seh-

1) Boll, Monatshefte der Berliner Akademie, November 1876.

2) Vergl. W. Kühne, Centralbl. f. die med. Wissensch., 1877, S. 194, ferner W. Kühne und dessen Schüler Ewald, Ayres, Mays in den „Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg", Bd. 1, 1878 und Bd. 2, 1879. Ueber die Reinigung und Konservierung des Sehpurpurs vergl. die neuere Abhandlung von W. Kühne, Zur Darstellung des Sehpurpurs, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 14, 1896, S. 21.

3) Vergl. auch A. König, Ueber den menschlichen Sehpurpur und seine Bedeutung für das Sehen, Sitzungsber. d. Berliner Akad., Bd. 30, 1894, S. 577.

purpur wird nach einiger Zeit wieder regeneriert, wenn man das betreffende Tier im Dunkeln hält. Doch ist zur vollständigen Wiederherstellung des Sehpurpurs die Verbindung der Stäbchen-Zapfenschicht mit der dahinter liegenden, an der Choroïdea haftenden Pigmentepithelschicht erforderlich, von wo aus offenbar die zur Regeneration des Rhodopsins erforderlichen Stoffe in das Sehepithel einwandern, was sich durch teilweise operative Ablösung der Pigmentschicht hat feststellen lassen. Vor dem Wiederauftreten des Sehpurpurs findet sich in der Netzhaut ein gelber Farbstoff, das sogen. „Xanthopsin" oder „Sehgelb". Durch Vergiftung mit Pilocarpin wird die Regeneration des Rhodopsins erheblich beschleunigt [1]).

Ueber die chemische Natur des Sehpurpurs lassen sich nicht einmal Vermutungen hegen. Der Farbstoff ist nicht diffusibel und dementsprechend aussalzbar durch Ammonium- und Magnesiumsulfat. Er wird zerstört durch die Einwirkung von Alkohol, Aether, Chloroform, freien Säuren und Alkalilaugen, ferner durch einfaches Erwärmen, und zwar momentan bei 76° C. Dagegen ist er gegen Ammoniak und Alkalikarbonate beständig, ebenso gegen die Pankreasverdauung und Fäulnis. Reduktionsmittel verändern ihn nicht. Desgleichen zeigt der Sehpurpur gegen die meisten Oxydationsmittel, wie Ozon, Wasserstoffsuperoxyd und Eisenchlorid, eine auffallende Widerstandsfähigkeit, doch vermag ihn Osmiumsäure sowie Kaliumpermanganat zu zerstören [2]). Charakteristische Absorptionsstreifen kommen dem Rhodopsin nicht zu. Es zeigt nur eine Verdunkelung des Gesichtsfeldes zwischen D und G, besonders bei E, so daß auch hierdurch keine Andeutung über die chemische Stellung dieses Pigmentes unter den tierischen Farbstoffen gegeben ist.

Als spezielle Bestandteile der den Sehpurpur enthaltenden und mit Neurokeratinscheiden versehenen Stäbchenaußenglieder der Retina werden Protagon und Verbindungen von Lecithinen mit Vitellin, sog. Lecithalbumine, aufgeführt [3]). Dieses Gemenge, welches sich gegen Lösungsmittel, sowie namentlich gegen Wasser und gegen Osmiumsäure sehr ähnlich, aber doch nicht völlig wie das Nervenmark (Myelin) verhält, wird von Kühne als „Myeloïd" bezeichnet.

Die hinter der Stäbchen-Zapfenschicht liegende und an die Choroïdea grenzende Zone hexagonaler Epithelzellen enthält neben Myeloïd und einem, wenigstens bei vielen Tieren vorkommenden gelben Lipochrom [4]), das sogenannte Lipochrin, ein schwarzes Pigment in Form stäbchenförmiger Körnchen [5]), das sogenannte „Fuscin".

---

1) Vergl. Ayres und Kühne, Ueber Regeneration des Sehpurpurs beim Säugetiere, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg, Bd. 2, 1879. H. Dreser, Zur Chemie der Netzhautstäbchen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 30.

2) H. Dreser, a. a. O. S. 26.

3) H. Dreser, a. a. O. S. 35—38.

4) Vergl. W. Kühne in Hermann's Handbuch der Physiologie, Bd. 3, 1879, S. 235.

5) Rosow, Arch. f. Ophthalmol., Bd. 9, 1863, III, S. 63. W. Kühne, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut zu Heidelberg, Bd. 2, 1879, S. 112. K. Mays, ebendas., S. 324. W. Kühne, Hermann's Handbuch der Physiologie, Bd. 3, 1879, S. 251.

Dieser Farbstoff scheint mit dem dunkeln Pigment der Choroidea identisch zu sein. Er gehört offenbar in die Kategorie jener Farbstoffe, welche als Melanine bezeichnet werden, und die in der Haut der Neger, in den Haaren, sowie unter pathologischen Verhältnissen im Blut und besonders in den melanotischen Geschwülsten vorkommen, um von da aus in den Harn überzugehen.

Die Abstammung des Fuscins aus dem Blutfarbstoff scheint sicher gestellt zu sein, besonders seitdem bekannt ist, daß sich bei der embryonalen Entwicklung des Auges die erste Entstehung des braunschwarzen Pigments an das Auftreten der Blutgefäße knüpft [1]. Ferner spricht hierfür der Stickstoff [2] und der Eisengehalt [3] des Fuscins, welches nach der Angabe von KÜHNE entweder durch tryptische Verdauung, oder durch Behandlung der Pigmentepithelschicht mit einer Lösung von gallensauren Alkalien mit nachfolgendem Centrifugieren, wobei sich das Pigment gut absetzt, rein gewonnen werden kann. Das Fuscin löst sich in starken Laugen und konzentrierter Schwefelsäure. Aus den vorhandenen, sehr differierenden Analysen berechnet sich seine Zusammensetzung im Mittel auf 57,5 Proz. C, 5,2 Proz. H, 11,6 Proz. N und 0,25 Proz. Fe.

Während bei den Säugern die Zapfen des Sehepithels ganz farblos sind, enthält bei den Vögeln jedes Zapfeninnenglied einen farbigen Oeltropfen, und zwar so, daß auf jeder Netzhaut ein Teil der Fettkügelchen grün, ein anderer gelb und ein weiterer Anteil rot gefärbt ist. Diese Färbungen ändern sich auch durch starke Belichtung der Augen eines lebenden Tieres nicht.

Wie sich vermuten ließ, gehören die in Rede stehenden Farbstoffe zu den Lipochromen. Sie sind besonders von KÜHNE und AYRES [4] untersucht und Chromophane genannt worden.

Die Pigmente lassen sich aus den mit kaltem Alkohol entwässerten Netzhäuten mittels Aether extrahieren, wobei gleichzeitig die Fette in Lösung gehen. Nach dem Abdunsten des Aethers und der hierauf folgenden Verseifung der letzteren mittels alkoholischer Kalilauge kann man nach dem früher mitgeteilten Prinzip (vergl. Teil I, S. 69) durch Ausziehen mittels Petroleumäther den grünen Farbstoff (Chlorophan), hierauf mittels Aether das gelbe Lipochrom (Xanthophan), und endlich mittels Benzol das rote Pigment (Rhodophan) isolieren.

Das Chlorophan läßt zwei Absorptionsbänder erkennen, das Xanthophan und das Rhodophan dagegen nur je eins, welche, wie diejenigen aller Lipochrome, im blauen Teil des Spektrums liegen, aber wenig charakteristisch sind. Auch das Verhalten der Chromophane gegen rauchende Salpetersäure und konzentrierte Schwefelsäure entspricht demjenigen der Fettfarbstoffe im allgemeinen [5]. Auffallend

---

1) Vergl. H. SCHERL, Arch. f. Ophthalmol., Bd. 39, 1893, II, S. 130.

2) SCHERER, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 15, 1841, S. 63. ROSOW, a. a. O. SIEBER, Ueber die Pigmente der Choroidea und der Haare, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 20, 1886, S. 362.

3) Vergl. besonders K. MAYS, Ueber den Eisengehalt des Fuscins, Arch. f. Ophthalmol., Bd. 39, 1893, III, S. 89.

4) Vergl. KÜHNE u. AYRES, Journ. of Physiol., Bd. 1, 1880, S. 109.

5) Vergl. CAPRANICA, Physiologisch-chemische Untersuchungen über die farbigen Substanzen der Retina, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1877, S. 283.

ist die verhältnismäßig große Widerstandsfähigkeit der Chromophane gegen das Tageslicht, welches diese Pigmente erst nach mehrtägiger Einwirkung zu zerstören vermag.

Ob die gefärbten Oelkugeln in den Zapfeninnengliedern der Vogelretina zu der Farbenempfindung in Beziehung stehen, ist schon deshalb zweifelhaft, weil eine entsprechende Einrichtung anderen Tieren fehlt.

Das Sekret der Thränendrüse dient zur Befeuchtung der Hornhaut als Schutzmittel gegen das Vertrocknen derselben. Unter normalen Verhältnissen wird es in minimaler Menge abgesondert und von den Thränenkanälchen aufgesogen, um in die Nasenhöhle abzufließen. Der Wassergehalt der Thränen wird auf 98,12 Proz. angegeben [1]). Außerdem enthalten dieselben Eiweiß von globulinartigem Charakter sowie Kochsalz und etwas Natronkarbonat, infolgedessen die Thränen schwach alkalisch reagieren.

---

1) Vergl. besonders H. Magaard, Ueber das Sekret und die Sekretion der menschlichen Thränendrüse, Virchow's Arch., Bd. 89, 1882, S. 258.

Vierter Abschnitt.

Die Haut, ihre Anhänge und Sekrete.

Die äußersten Schichten der Haut werden von der Epidermis gebildet, unter welcher sich das mit mehr oder weniger reichen Einlagerungen von Fettzellen versehene bindegewebige Corium oder die Lederhaut ausbreitet. Letztere wird von elastischen Fasern, glatten Muskelbündeln, Nerven, Gefäßen, Talg- und Schweißdrüsen durchsetzt.

Die Epidermis besteht aus mehreren Schichten von Epithelzellen, welche in den tiefen Lagen (Stratum Malpighii) protoplasmatischer Natur sind, während die äußeren Schichten (Stratum corneum) mehr und mehr nach der Peripherie zu verhornen, so daß schließlich die obersten Lagen tote Keratinplättchen vorstellen, welche allmählich abgestoßen werden, um durch die Neubildung der unteren Lagen ersetzt zu werden.

Diese verschieden weit vorgeschrittene Verhornung der Epidermiszellen giebt sich besonders auch durch ihre erheblich differierende Widerstandsfähigkeit gegen diejenigen chemischen Reagentien zu erkennen, welche zwar echte Eiweißstoffe, nicht aber die Keratine zu lösen vermögen, wie dies namentlich vom Magen- und Pankreassaft bekannt ist (vergl. Teil I, S. 45) [1]). Ebenso lösen verdünnte Laugen echte Eiweißstoffe schon in der Kälte, während die kreatinösen Gebilde erst beim Erwärmen unter gleichzeitiger Zersetzung davon aufgenommen werden, was in Verbindung mit der künstlichen Verdauung zur Reindarstellung der Keratine benutzt werden kann [2]).

---

1) Sehr junge Horngebilde gehen allerdings durch sehr kräftigen Magensaft und bei langer Einwirkung desselben allmählich in Lösung, namentlich nach vorausgegangener Behandlung mit Laugen oder heißem Wasser. Vergl. v. Morochowetz bei W. Kühne, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg, Bd. 1, 1877, S. 220. W. Krukenberg, Ueber die chemische Beschaffenheit der sog. Hornfäden von Mustelus und über die chemische Zusammensetzung der keratinösen Hüllen um die Eier von Scyllium stellare, Mitteil. der zoolog. Station zu Neapel, Bd. 6, 1885, Heft 2, S. 295. W. Kühne und Chittenden, Ueber das Neurokeratin, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 303. R. Neumeister, ebendas., Bd. 13, 1895, S. 415.

2) Vergl. hierüber besonders W. Kühne und Chittenden, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 302—304.

Ganz vorwiegend aus Keratin bestehen ferner auch die aus der Haut hervorgehenden Haare und Nägel, sowie die Hufe, Hörner, Geweihe, Federn, Stacheln, Borsten, Schuppen der verschiedenen Tiere und das Schildpatt. Diese Horngebilde, nach dem oben besprochenen Prinzip gereinigt, zeigen in ihrer elementaren Zusammensetzung, abgesehen von dem hohen und wechselnden Schwefelgehalt[1]), kaum Differenzen von den echten Eiweißstoffen.

In der Asche aller dieser Hautanhänge, mit Einschluß der Haare, finden sich reichliche Mengen von Kieselsäure, was offenbar zur Festigkeit derselben beiträgt. Ganz besonders kieselsäurereich sind die Fahnen der Vogelfedern. Sie enthalten davon im Mittel 1,27 Proz.[2]), während die Asche zu ein Dritteil aus Kieselerde besteht.

Außer der Kieselsäure kann man in der Asche dieser Gebilde neben viel Calcium- und Natriumphosphat auch stets einen Eisengehalt konstatieren. Und zwar ist derselbe allgemein um so bedeutender, je dunkler die betreffenden Hautanhänge erscheinen. Schon hieraus läßt sich vermuten, daß dieser Eisengehalt der Asche aus gewissen Farbstoffen der Horngebilde stammt.

Thatsächlich ist auch ein schwarzes Pigment aus den Haaren erhalten worden, welches offenbar zur Kategorie der oben erwähnten Melanine gehört (vergl. S. 85). Ob dieser schwarze Farbstoff aber mit dem dunklen Pigment im Rete Malpighii der Negerhaut[3]), in den Naevi sowie in der Haut vieler Tiere identisch ist, bleibt dahingestellt.

Der schwarze Haarfarbstoff geht beim Kochen der Haare mit verdünnter Kalilauge in Lösung. SIEBER[4]) hat es versucht, aus der durch Essigsäure wieder gefällten Lösung das betreffende Melanin durch Aufnehmen in Ammoniak rein darzustellen, worauf zur völligen Befreiung des Farbstoffs von Eiweißkörpern ein längeres Kochen derselben mit starker Salzsäure erfolgte. Daß aber hierbei etwa vorhandenes Eisen aus dem Melanin abgespalten werden kann, liegt sehr nahe. Die Angabe, daß der Haarfarbstoff eisenfrei sei, verdient deshalb vorläufig keine Beachtung. Im übrigen fand SIEBER darin im Mittel etwa 56 Proz. C, 7,5 Proz. H, 8,5 Proz. N und 4 Proz. S.

Die Farben der bunten Vogelfedern hat KRUKENBERG[5]) zu erforschen versucht. Zum Teil sind dieselben physikalischer Natur und auf Interferenzerscheinungen zurückzuführen (Strukturfarben). Indessen lassen sich auch gewisse Pigmente von sehr differierenden

---

1) Vergl. Teil I, S. 45, sowie P. MOHR, Ueber den Schwefelgehalt verschiedener Keratinsubstanzen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 403.

2) Vergl. v. GORUP-BESANEZ, Ueber den Kieselerdegehalt der Vogelfedern, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 61, 1847, S. 46.

3) Vergl. hierüber die Untersuchungen von FLOYD, Journ. of the chemical society, London 1877, I, S. 329.

4) N. SIEBER, Ueber die Pigmente der Choroïdea und der Haare, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 20, 1886, S. 362.

5) W. KRUKENBERG, Die Farbstoffe der Federn, vergleichend-physiologische Studien, II. Reihe, 1882, 1. Abteil., S. 151—171, 2. Abteil., S. 1—42, 3. Abteil., S. 128—137; vgl. auch W. KRUKENBERG, Grundzüge einer vergleichenden Physiologie der Farbstoffe und der Farben, Heidelberg 1884.

chemischen und optischen Eigenschaften aus den Federn, namentlich durch verdünnte Sodalösung extrahieren.

Ein roter Farbstoff von übereinstimmendem Verhalten wird bei vielen exotischen, aber auch bei einheimischen Vögeln (Trogon masura, Parvaria cucullata, Pyranga rubra, Picus major, Pyrrhula vulgaris) gefunden und als „Zooerythrin" bezeichnet. Auch die Färbung der Goldfischhaut [1]) soll durch dieses „Zooerythrin" veranlaßt sein.

Ein etwas abweichendes Verhalten zeigen zwei andere rote Pigmente, nämlich das aus den Federn von Cicinnurus regius stammende „Zoorubin" und das „Pseudozoorubin", welch letzteres sich aus dem roten Gefieder der Paradiesvögel ausziehen läßt.

Leicht löslich in Alkohol, Aether und Chloroform ist das lichtempfindliche gelbe „Picofulvin" aus den Federn des Grünspechts (Picus viridis). Es besitzt Absorptionsbänder im blauen Teil des Spectrums nach dem Violett zu.

Sehr merkwürdig ist das Vorkommen eines scharlachroten Pigmentes in den Federn des Turakos und einiger anderer Musophagiden [2]), welches nicht weniger als 7,01 Proz. Kupfer, und zwar fest gebunden, enthält. Dieser „Turacin" genannte Farbstoff soll außerdem 53,6 Proz. C, 4,6 Proz. H, 6,96 Proz. N und 27,74 Proz. O besitzen. Sein Absorptionsspectrum ist demjenigen des Hämoglobins sehr ähnlich. Das zur Bildung des Turacins nötige Kupfer scheinen die Vögel in den von ihnen reichlich verzehrten Bananen zu finden, welche angeblich stets Kupfer enthalten.

Neben dem roten Turacin besitzen die Musophagiden auch ein grünes, schwach rot fluorescierendes Pigment, das „Turakoverdin", welches leicht durch verdünnte Soda extrahiert werden kann. Der Farbstoff ist gleich dem Turacin lichtbeständig und besitzt ein starkes Absorptionsband vor D. Er enthält neben viel Eisen nur wenig Kupfer. Behandelt man Turacin mit konzentrierter Schwefelsäure, so geht es anscheinend in Turakoverdin über. Ferner findet sich in den metallisch schillernden Rücken- und Brustfedern dieser Vögel das braune „Turakobrunin", welches keine charakteristische Lichtabsorption zeigt.

Diesen Federfarbstoffen reihen sich einige farbige Pigmente an, welche bei einigen Vögeln in der Haut selbst zu finden sind. So enthält die Fußhaut der Gabelweihe einen gelben Farbstoff, den Krukenberg durch Chloroform extrahierte und „Coriosulfurin" genannt hat. Dasselbe besitzt mit dem Hautpigment gewisser Fische, namentlich der Muränen, eine so große Aehnlichkeit, daß Krukenberg beide Farbstoffe für identisch hält.

Das „Coriosulfurin", ferner das aus der Eidechsen- und Schlangenhaut extrahierte „Lacertofulvin" [3]) scheinen nach ihrem chemischen

---

1) W. Krukenberg, Die Pigmente der Fischhaut, vergleich.-physiol. Studien, II. Reihe, 1882, 2. Abteil., S. 55—58, 3. Abteil., S. 138—143.

2) Church, Chemical News, 1869, S. 265 sowie Philosoph. Transact., 1870, S. 627; vgl. auch Krukenberg, Vergleichend-physiologische Studien, I. Reihe, 1881, 5. Abteil., S. 86, sowie Church, Chem. News, Bd. 65, 1892, S. 218.

3) W. Krukenberg, Die Farbstoffe der Reptilienhaut, vergleichend-physiol. Studien, II. Reihe, 1882, 2. Abteil., S. 50—54; vgl. auch „Die Hautfarbstoffe der Amphibien", ebendas. S. 43—49.

und optischen Verhalten zu den Lipochromen zu gehören, so daß sie sich dem bereits erwähnten Tetronerythrin (vergl. Teil I, S. 68), welches die Lidhaut vieler Vögel rot färbt, anreihen würden. Die übrigen Federfarbstoffe bezeichnet Krukenberg auf Grund ihres Verhaltens als „Lipochromoïde“, das braune Turakobrunin dagegen als ein „Melanoïd“. Beide Kategorien von Pigmenten sollen, gleich den Lipochromen und Melaninen, keine scharfe Sonderung zulassen und in einer genetischen Beziehung stehen [1]).

Hier mag angefügt werden, daß in der Haut von vielen Reptilien und Amphibien (Coronella laevis, Emys europaea, Alligator, Hyla arborea, Bombinator igneus), namentlich am Bauche und Kopfe, neben den erwähnten Lipochromen und Melaninen sich mehr oder weniger hell gefärbte Stellen finden, die aus reichlichen Einlagerungen von Guanin bestehen [2]). Diese Substanz bildet entweder glänzende irisierende Krystallplättchen, welche den betreffenden Stellen einen schönen Silberglanz verleihen, oder sie ist in der Form amorpher, kreideartiger Massen abgelagert.

Noch viel mehr ist diese Erscheinung der Guaninablagerung in der Haut bei vielen Fischen (Ganoïden, Selachier, Teleostier — Goboïden, Crenilabiaten, Cypriniden, Scomberiden —) ausgebildet, wo dieselbe sich nicht nur in den oberflächlichen Epidermisschichten, speciell in den sogenannten Schuppentaschen, sondern auch im subkutanen Bindegewebe und anderen bindegewebigen Organen (Peritoneum, Schwimmblase sowie in der Retina [3]) und dem Tapetum) konstatieren läßt [4]).

Daß bei den Wirbellosen nicht das Keratin, sondern andere Substanzen, wie das Chitin, das Tunicin, die Hyalogene und die Skeletine, die Grundlage der äußeren Bedeckung bilden, ist bereits früher bei der Besprechung dieser Stoffe erörtert worden.

Ihre reichhaltige Pigmentierung [5]) scheinen diese Deckgebilde meist gelben oder roten Lipochromen und Lipochromoïden zu verdanken. Zu letzteren gehört zum Beispiel nach Krukenberg das feurige Rot der Edelkoralle. Andere hier vorkommende Pigmente, wie das grüne Bonelleïn, in der Haut von Bonellia viridis, scheinen eigentümlicher Art zu sein. So soll die dunkelblaue Färbung der Krebs- und Hummerpanzer sowie der Hypodermis dieser Tiere durch einen unlöslichen krystallinischen Farbstoff, das sogenannte „Cyanokrystallin“ bewirkt werden. Schon geringfügige äußere Einflüsse, wie

---

1) Vgl. Krukenberg, Grundriß d. medic. chem. Analyse, Heidelberg 1883, u. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1883, No. 44.

2) Vgl. A. Ewald und W. Krukenberg, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg, Bd. 4, 1881, S. 253 und Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 1, 1883, Anmerk. S. 154.

3) Kühne u. Sewall, Untersuchungen aus dem physiol. Institut zu Heidelberg, Bd. III, 1880.

4) Vgl. Barreswil, Compt. rend., Bd. 53, 1861, S. 246. C. Voit, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie Bd. 15, 1865, S. 515. A. Ewald und W. Krukenberg, Ueber Besonderheiten der Gummiablagerung bei Fischen, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 1, 1883, S. 154. A. Bethe, Ueber die Silbersubstanz in der Haut von Alburnus lucidus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 472.

5) Vgl. W. Krukenberg, Vergleichende Physiologie der Farbstoffe und der Farben, Heidelberg 1884.

das Sieden mit Wasser, zersetzen dieses Pigment, wobei ein rotes Lipochrom abgespalten wird.

Das Sekret der in der Haut des Menschen und der Säuger vorhandenen Talgdrüsen (Sebum) besteht aus einer dickflüssigen, nach erfolgter Absonderung erstarrenden Masse, welche als ein Schutzmittel der Haut und ihrer keratinösen Anhänge zu betrachten ist. Außer reichlichen Mengen von darin suspendierten, abgestoßenen Epithelzellen und deren Trümmer, scheint der normale Hauttalg zu enthalten: Eiweißstoffe, und zwar Kaseïn und Albumin, die gewöhnlichen tierischen Fette, freie Fettsäuren, Cholestearin und dessen Fettsäureester, sowie anorganische Salze.

Zu einer gründlichen Untersuchung ausreichende Quantitäten des normalen Hautsekretes vom erwachsenen Menschen sind allerdings nicht zu beschaffen. Indessen unterscheidet sich dasselbe wenigstens qualitativ wohl nicht von der „Vernix caseosa", welche auf der Haut der Neugeborenen in erheblich größerer Menge abgelagert ist und mehrfach analysiert wurde.

Besonders wichtig für die schützenden Eigenschaften des Sebums scheinen die von LIEBREICH in der menschlichen und tierischen Haut und in den Haaren, in der Vernix caseosa, in den Federn und Schnäbeln der Vögel sowie in den Pferdehufen nachgewiesenen, sehr resistenten Fettsäureester des Cholestearins zu sein (vgl. Teil I, S. 72 und 73). Sie finden sich in besonders großer Menge in der Schafwolle angesammelt, aus welcher sie im großen extrahiert und gereinigt werden, um als „Lanolin" in den Handel zu kommen.

Große Mengen von Hauttalg findet man in den Haarbalggeschwülsten (Atheromen), cystenartigen Gebilden, die durch eine Stauung des Sekretes infolge der Verstopfung des Ausführganges der Talgdrüsen entstehen. Der Inhalt derartiger Cysten ist wiederholt untersucht worden [1]), doch ist es offenbar kein normales Sebum, sondern besteht zum Teil wenigstens aus dessen Zersetzungsprodukten, unter denen Leucin, Tyrosin sowie flüchtige Fettsäuren, namentlich Butter-, Valerian- und Kapronsäure, gefunden wurden.

Ganz ebenso sind die Talgansammlungen am Präputium (Smegma) zu beurteilen, welchen sich wohl auch Harnbestandteile und deren Zersetzungsprodukte beimischen [2]). Zu erwähnen ist, daß in den eigentümlich riechenden Präputialsekreten des Bibers (Castoreum) und des Moschustieres (Moschus), welche zum Teil in besonderen, in die Haut einmündenden Drüsensäcken entstehen, im wesentlichen keine anderen Stoffe als im gewöhnlichen Sebum enthalten sind. Der specifische Geruch des Moschus soll nach WÖHLER auf der Anwesenheit einer flüchtigen Base beruhen, während derjenige des Castoreums durch kleine Mengen eines phenolartigen Körpers veranlaßt wird.

Das Ohrenschmalz (Cerumen) zeigt insofern eine Abweichung von dem gewöhnlichen Hauttalg, als es neben den erwähnten Stoffen des letzteren Kaliseifen, und zwar bis zur Hälfte seines Gewichtes,

---

1) Vgl. C. SCHMIDT, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 5, 1869, S. 522.

2) Vgl. PETREQUIN u. CHEVALLIER, Compt. rend. Bd. 68, No. 16 und Bd. 69, No. 19.

enthält. Außerdem führt das Cerumen ein gelbes, bitter schmeckendes Pigment, welches nicht näher untersucht ist.

Ein Analogon zu den Talgdrüsen der Säuger bildet in jeder Beziehung die bei vielen Vögeln, wenn auch nicht bei allen vorhandene Bürzeldrüse (Glandula uropygii)[1]), welche besonders bei den Wasservögeln eine Ausbildung erlangt. Dagegen fehlen allen Vögeln eigentliche Hautdrüsen, wie sie bei den Säugern zu finden sind. Das Sekret der Bürzeldrüse ist viel leichter in größeren Mengen zu erhalten als das Sebum der Säugetiere, da eine Gans davon im Mittel etwa zwei und ein halbes Gramm liefert.

Das im Ausführgang der Drüse befindliche, sauer reagierende Sekret ist dunkelgelb und bei Körpertemperatur von lehmiger Konsistenz, während die tiefen Teile der Drüse eine leicht flüssige, heller gefärbte Masse bergen. Die Analyse des Gesamtdrüseninhaltes[2]) ergab bei Gänsen und Enten im Mittel etwa 60 Proz. Wasser, 15 Proz. Eiweiß, 19—24 Proz. in absolutem Aether lösliche Stoffe und 0,7 Proz. Salze.

Die Eiweißstoffe des Bürzeldrüsensekretes sind, abgesehen von den darin suspendierten nukleïnreichen Epithelien, dieselben wie im Hauttalg, nämlich Kaseïn und Albumin. Das ätherische Extrakt enthält Fette mit niederen und höheren Fettsäuren, etwas Lecithin, freie Fettsäuren, Seifen und sehr erhebliche Mengen vom Palmitinsäureester des Cetylalkohols, welcher sonst nur noch im Walrat gefunden wurde. Cholestearine oder deren Fettsäureester konnten dagegen im Bürzeldrüsensekret nicht nachgewiesen werden. Sie scheinen hier durch den Palmitinsäurecetylester vertreten zu sein. Da trotzdem die Haut und die Federn der Vögel reichliche Quantitäten von Cholestearinfettsäureestern enthalten, glaubt LIEBREICH[3]), daß diese Stoffe auch ohne Drüsen von den Hautepithelien selbst produziert werden.

Durch die Sekretion der in der Cutis liegenden Schweißdrüsen wird beim Menschen unter normalen Verhältnissen mindestens ein Drittel des gesamten, zur Ausscheidung kommenden Wassers eliminiert, während sich der Rest desselben auf die Nieren und Lungen verteilt.

Die menschlichen Schweißdrüsen sind besonders an der Stirn, den Achselhöhlen, den Fußsohlen und Handtellern reichlich und groß.

Bei den Tieren ist die Schweißbildung sehr verschieden verbreitet. Während der Affe, das Pferd und das Schaf überall schwitzen, tritt bei der Katze und dem Hunde Schweiß nur an den Zehenballen auf, beim Schweine nur an der Rüsselscheibe, beim Rinde lediglich am Maule. Die Ziegen, Kaninchen, Ratten und Mäuse dagegen schwitzen überhaupt nicht. Bei diesen Tierarten wird offenbar die der Wärmeregulierung dienende Schweißsekretion durch eine entsprechend stärkere Wasserverdunstung an der Lungenoberfläche ersetzt.

---

1) Vgl. ROBBY KOSSMANN, Ueber die Talgdrüsen der Vögel, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie, Bd. 21, 1871, S. 568.

2) Vgl. D. DE JONGE, Ueber das Sekret der Talgdrüsen der Vögel und sein Verhältnis zu den fetthaltigen Hautsekreten der Säugetiere, insbesondere der Milch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 225.

3) Vgl. O. LIEBREICH, Ueber das Vorkommen des Lanolins im menschlichen Organismus, Virchow's Arch., Bd. 121, 1890, S. 383.

Unter normalen Verhältnissen und bei mäßigem Wassergehalt der atmosphärischen Luft ist der Schweiß nicht bemerkbar, da er in demselben Maße verdunstet, als er secerniert wird. Schon deutlich wird die Schweißbildung wahrgenommen bei sehr feuchter Luft, weil dieselbe eine schnelle Verdunstung von Flüssigkeiten verhindert. Unter diesen Umständen scheint indessen der Schweiß nur minimale Mengen von gelösten Stoffen zu enthalten. Wird aber die Schweißsekretion abnorm gesteigert, was sich durch alle Umstände herbeiführen läßt, welche eine Erhöhung der Körpertemperatur bewirken, wie starke Muskelanstrengung, künstliche Erwärmung, namentlich verbunden mit reichlichem Genuß von warmem Wasser, oder durch nervöse Einflüsse (Pilocarpin, direkte Erregung der schweißerregenden Fasern im Ischiadicus [1]), Dyspnoë, Gemütsbewegungen), so führen die vermehrten Wassermengen auch eine größere Quantität von darin gelösten Stoffen mit sich, und zwar um so mehr, je profuser die Schweißabsonderung sich gestaltet. Hieraus erklären sich die abweichenden quantitativen Befunde, welche über die Zusammensetzung des Schweißes vorliegen.

Größere Mengen Schweiß von Menschen und Tieren sind in heißen Luftbädern von 40—45 ° R zu gewinnen, wobei die ablaufende Flüssigkeit in untergestellten Zinkwannen gesammelt wird. Unter diesen Umständen hat FAVRE [2]) von einem erwachsenen Manne im Verlaufe von $1^1/_2$ Stunden 2500 ccm Schweiß erhalten.

Die zuerst secernierte Flüssigkeit, welche reichlich abgestoßene Epithelien und deren Trümmer enthält, besitzt eine saure Reaktion, die aber wohl nur auf die nicht zu vermeidende Beimengung von freien Fettsäuren, welche aus den Talgdrüsen stammen, zu beziehen ist, denn mit der allmählich profuser werdenden Sekretion wird der Schweiß regelmäßig deutlich alkalisch [3]). Bei den Pferden besitzt derselbe von vornherein stets eine alkalische Reaktion [4]).

Nach dem Filtrieren des Schweißes erhält man eine klare, farblose Flüssigkeit von eigentümlichem, etwas stechendem Geruche, welcher von flüchtigen Fettsäuren, namentlich Essigsäure und Buttersäure herrührt, von denen es zweifelhaft ist, ob sie dem Schweiße als solchem angehören, oder ob sie nicht vielmehr als zersetzte Bestandteile des Hauttalges zu betrachten sind.

Aus zahlreichen Analysen [5]) kann man den Wassergehalt des

---

1) Vergl. F. GOLTZ, Pflüger's Arch., Bd. 11, 1875, S. 71. A. KENDALL u. B. LUCHSINGER, ebendas., Bd. 13, 1876, S. 212.

2) FAVRE, Compt. rend., Bd. 35, 1852, S. 721.

3) FAVRE, a. a. O. TRÜMPY und LUCHSINGER, Pflüger's Arch., Bd. 18, 1878, S. 494. E. HEUSS, Die Reaktion des Schweißes beim gesunden Menschen, Monatshefte f. prakt. Dermatol., Bd. 14, 1892, No. 9, 10 u. 12.

4) F. SMITH, Ueber die Zusammensetzung des Schweißes vom Pferde, Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, S. 497. T. GAUBE, Memoir. soc. de biol., 1891, S. 115.

5) Vgl. FAVRE, a. a. O. O. FUNKE, Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Tiere, Bd. 4, 1858, S. 36. W. LEUBE, Ueber den Antagonismus zwischen Harn- und Schweißsekretion und dessen therapeutische Bedeutung, Deutsch. Arch. für klin. Med., Bd. 7, 1870, S. 1. ARGUTINSKY, Ursache über die Stickstoffausscheidung durch den Schweiß bei gesteigerter Schweißabsonderung, Pflüger's Arch., Bd. 46,

menschlichen Schweißes etwa zu 98,8 Proz. angeben, so daß auf die festen Stoffe nur 1,2 Proz. entfallen.

Regelmäßig enthält der Schweiß, neben sehr schwankenden Mengen von Kochsalz [1]) und auffallend wenig Phosphaten und Sulfaten [2]), Harnstoff, und zwar nach den Bestimmungen von ARGUTINSKY [3]) im Mittel etwa 0,14 Proz. Da ferner auch eine Reihe anderer normaler Harnbestandteile, wie Kreatinin [4]), Harnsäure [5]), aromatische Oxysäuren, Phenoläther- und Skatosylätherschwefelsäure [6]) bei ausgedehnter Schweißabsonderung in dem Sekret nachweisbar werden, muß man dasselbe neben dem Harn als eine Flüssigkeit betrachten, welche sich unter Umständen an der Elimination der Endprodukte des Stoffwechsels beteiligt, wenn auch unter gewöhnlichen Verhältnissen diese Funktion der Schweißdrüsen nicht in Betracht kommt.

Bei profusen Schweißen ist einige Male auch eine deutliche Blaufärbung der Flüssigkeit (Chromhydrosis oder Cyanhydrosis) beobachtet worden [7]), was eine Bildung von Indigo infolge einer oxydativen Spaltung von Harnindikan vermuten läßt. Doch scheinen diese Angaben einer Bestätigung bedürftig, da es nicht ausgeschlossen ist, daß die sogenannte „Chromhydrose" auf eine Wirkung von chromogenen Pilzen (vergl. Teil I, S. 229) beruht [8]).

Eiweiß findet sich in Spuren in jedem normalen Schweiße, doch dürfte dasselbe neben den gleichzeitig vorkommenden Fetten und Cholestearin zunächst lediglich auf eine Beimengung des Inhaltes der Talgdrüsen zu beziehen sein. Wird dagegen die Schweißsekretion künstlich über die Norm angeregt, so treten zweifellos auch aus den Schweißdrüsen Eiweißstoffe in die Flüssigkeit über [9]), deren Menge bei anhaltender Sekretion zu steigen scheint. Namentlich bei Pferden hat man unter diesen Umständen recht erhebliche Eiweißmengen, und zwar Serumalbumin und Globulin, im Schweiße gefunden [10]).

Viele heterogene Substanzen, wie Chinin, Jodkalium, Arsen und

---

1890, S. 594. E. CRAMER, Ueber die Beziehung der Kleidung zur Hautthätigkeit, Arch. f. Hygiene, Bd. 10, 1890, S. 231. E. HARNACK, Ueber die Zusammensetzung des menschlichen Schweißes und den relativen Salzgehalt der Körperflüssigkeiten, Fortschritte der Medicin, 1893, S. 91.

1) Vgl. besonders ARGUTINSKY, a. a. O.

2) FAVRE, a. a. O., sowie KAST, Ueber aromatische Fäulnisprodukte des menschlichen Schweißes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 505.

3) ARGUTINSKY, a. a. O.

4) Vgl. CAPRANICA, Beitrag zur Chemie des Schweißes, Arch. de biol. ital., Bd. 2, 1882, S. 447. E. CRAMER, a. a. O.

5) C. TICHBORNE, Ueber Harnsäureausscheidung durch den Schweiß, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1888, S. 106.

6) KAST, a. a. O.

7) BIZIO, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 39, 1860, S. 33. H. B. HOFMANN, Wiener medic. Wochenschr. 1873, S. 291.

8) Vgl. KAST, a. a. O. S. 506—507.

9) Vgl. LEUBE, Virchow's Arch., Bd. 48 sowie Centralbl. f. d. medic. Wissensch., 1869, No. 89.

10) A. LECLERC, Ueber Albumin im Schweiße der Pferde, Compt. rend., Bd. 107, 1888, S. 122. F. SMITH, Ueber die Zusammensetzung des Schweißes vom Pferde, Journ. of Physiology, Bd. 11, 1890, S. 497.

Quecksilbersalze und eine große Reihe anderer Arzneimittel können zum Teil in den Schweiß übergehen [1]). Dasselbe gilt unter pathologischen Verhältnissen für den Traubenzucker [2]) und für das Aceton [3]) beim Diabetes, sowie von Gallenfarbstoffen beim Icterus. Endlich ist das Auftreten von Blutfarbstoff und dessen Zersetzungsprodukten bei körperlichen und gleichzeitig geistigen Ueberanstrengungen konstatiert worden.

Besonders reich an Harnbestandteilen scheint der Schweiß bei darniederliegender Nierenthätigkeit zu sein, was namentlich bei Nephritis und der Cholera wiederholt beobachtet wurde. Unter diesen Umständen können sich beim Abdunsten des Schweißes förmliche Krusten auf der Haut bilden, in denen Harnstoff ohne weiteres nachweisbar ist.

Durch die Hautdrüsen erfolgt bei allen Tieren auch die Elimination eines Teiles der im Verlauf des Stoffwechsels produzierten und zur Ausscheidung kommenden Kohlensäure. Diese respiratorische Funktion der Haut ist aber bei den verschiedenen Tieren in einem sehr ungleichen Grade ausgebildet. Während die Säugetiere und Vögel die Hautatmung gegenüber der Lungenatmung ganz zurücktreten lassen, so daß erstere bei ihnen geradezu bedeutungslos wird, ist umgekehrt bei den Amphibien der Gaswechsel ganz vorwiegend in der Haut lokalisiert. Dies haben direkte Versuche dargethan, bei welchen die Luft aus zwei gasdicht voneinander getrennten Räumen analysiert wurde, von denen der eine den Kopf eines lebenden Frosches, der andere dagegen den übrigen Körper des Tieres enthielt, wobei dasselbe in dem Loche einer völlig anschließenden Gummimembran steckte und so fixiert wurde. Es ergab sich, daß die Kohlensäureabgabe durch die Lungen, gegenüber derjenigen durch die Haut, ganz unbedeutend war [4]). Ferner ist festgestellt, daß bei Fröschen nicht nur die Kohlensäureabgabe, sondern auch die Sauerstoffaufnahme nach Exstirpation der Lungen oder Durchscheidung beider Vagi, Eingriffe, welche die Tiere ziemlich lange überleben, kaum eine Aenderung erfahren [5]). Ueberfirnißt man dagegen Frösche, so daß ihre Haut gasdicht wird, so gehen sie schnell zu Grunde [6]). Dieselbe Prozedur ist auf der anderen Seite auch am Menschen vorgenommen und 10 Tage lang ohne jeden Schaden vertragen worden, ein schlagender Beweis, daß hier von einer physiologischen Bedeutung der Hautatmung nicht die Rede sein kann [7]). Ebenso verhalten sich Kaninchen, wenn man nur durch künstliche

1) Vgl. Bergeron und Lemattre, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1864, S. 656.

2) Vgl. besonders Külz, Diabetes, II, Marburg, 1875, S. 135.

3) L. Devoto, Ueber die Gegenwart von Aceton im Schweiße, Centralbl. f. klin. Med., Bd. 12, 1891, S. 193.

4) Vgl. F. Klug, Ueber die Hautatmung des Frosches, du Bois' Archiv, 1884, S. 183.

5) Spallanzani, Bemerkungen über die Respiration, Genf 1803. F. Fubini, Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre, Bd. 12, 1878, S. 100. F. Klug, a. a. O.

6) Spallanzani, a. a. O.

7) Vgl. H. Senator, Virchow's Arch., Bd. 70, 1877, S. 182.

Erwärmung dafür sorgt, daß keine Abkühlung der Tiere erfolgen kann. Im anderen Falle sterben die überfirnißten Tiere allerdings, aber nicht infolge der unterdrückten Hautperspiration, sondern weil durch das Lackieren die wärmeregulierenden Apparate der Haut außer Thätigkeit gesetzt werden [1]). Es kommt nämlich zu einer Lähmung der Vasomotoren, Erweiterung der Hautgefäße und abnorm vermehrter Wärmeabgabe, so daß die Kaninchen ihre Eigentemperatur nicht bewahren können. Dieselbe Erscheinung beobachtet man bei allen kleinen Säugetieren mit dünner zarter Haut, während große Tiere mit derber Haut, z. B. Hunde, gleich dem Menschen, die Prozedur des Lackierens sehr gut vertragen.

Die Menge der in einer Stunde von der menschlichen Haut abgegebenen Kohlensäure ist mit Hilfe des Perspirationsapparates bestimmt worden. Dieser besteht aus einem gasdichten Kasten, in welchem der Körper der Versuchsperson mit Ausnahme des Kopfes sich befindet, der in der Oeffnung einer abschließenden Kautschukplatte steckt. Der Apparat wird durch einen kontinuierlichen kohlensäurefreien Luftstrom so ventiliert, daß die austretende Luft ihre Kohlensäure an titriertes Barytwasser abgiebt.

Es hat sich ergeben, daß bei einer Lufttemperatur von 29—33° C die Quantität der in 24 Stunden durch die menschliche Haut abgegebenen Kohlensäure konstant 8,4 g beträgt [2]). Doch ändert sich dieser Wert zugleich sehr erheblich bei einem geringen Ansteigen der Außentemperatur [2]). Schon bei 34° C werden 16,8 g Kohlensäure gefunden und weiter bei 38,5° C schon 28,8 g. Aus dieser Abhängigkeit der Kohlensäureelimination von der Temperatur erklären sich die teilweise sehr abweichenden Resultate der älteren Autoren [3]).

Endlich muß erwähnt werden, daß einige Tiere auch Giftdrüsen in der Haut besitzen, nämlich die Kröten und Salamander, deren Giftigkeit schon im Altertum bekannt war. Die mit feinen Ausführungsgängen versehenen Drüsen liegen im Unterhautbindegewebe [4]) und veranlassen bei den betreffenden Tieren die bekannten warzenartigen Hautfalten.

Das vorwiegend wäßrige und nur wenig Eiweiß und fettartige Stoffe enthaltende Sekret wird, wenigstens von den Kröten, spritzend nach außen entleert, wenn die Tiere von einem Gegner berührt wer-

---

1) Vgl. Laschkewitsch, Arch. f. Anatomie u. Physiologie, 1868, S. 61. R. Winternitz, Vergleichende Versuche über Abkühlung und Firnissung, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 33, 1895, S. 286.

2) Vergl. besonders Schierbeck, Die Kohlensäure- und Wasserausscheidung der Haut bei Temperaturen zwischen 30 und 39° C, Du Bois' Arch., 1893, S. 116.

3) Vergl. besonders: Gerlach, Arch. f. Anatomie u. Physiologie (J. Müller's), 1851, S. 433. Reinhard, Zeitschr. f. Biol., Bd. 5, 1869, S. 33. Aubert u. Lange, Pflüger's Arch., Bd. 6, 1872, S. 539. Röhrig, Dtsch. Klinik, 1872, S. 209. Fubini und Ronchi, Moleschott's Untersuchungen, Bd. 12, 1878, S. 100.

4) Vergl. P. Schultz, Arch. f. mikroskop. Anatomie, Bd. 34, 1889, S. 11. Phisalix, Compt. rend. soc. biol., Bd. 42, 1890, S. 225. O. Drasch, Der Bau der Giftdrüsen des gefleckten Salamanders, Du Bois' Arch., Anat. Abteil., 1894, S. 225.

den und vermag, selbst in minimalen Mengen ins Auge gelangt, eine heftige Entzündung daselbst zu erregen.

In den meist noch ungenügend untersuchten Flüssigkeiten, welche im allgemeinen saure Reaktion besitzen, finden sich bei den verschiedenen Krötenarten eigentümliche Riechstoffe, von denen derjenige der amerikanischen Knoblauchskröte (Pelobates fuscus) besonders penetrant ist. Andere Krötenspecies sollen in ihren Sekreten das betäubend riechende und stark giftige Methylkarbylamin $C \equiv N - CH_3$ sowie namentlich Isocyanessigsäure ($C \equiv N - CH_2 . COOH$) enthalten, welch letztere sehr leicht in Methylkarbylamin zerfällt [1]. Außerdem will FORMARA [2]) aus der Haut von Bufo viridis und Bufo cinereus eine alkaloïdartige Substanz, das sogenannte „Bufidin" oder „Phrynin" isoliert haben, welches den eigentlich wirksamen Bestandteil der Krötengifte bilden soll. Dasselbe besitzt nicht nur äußerlich die Schleimhäute stark reizende Eigenschaften, sondern es bewirkt auch, selbst in sehr kleinen Mengen in den Magen gebracht, die Vergiftungssymptome des Digitalins. Gegen das Bufidin scheinen übrigens der Igel und das Schwein immun zu sein, da sie, im Gegensatz zu anderen Tieren, den Genuß der Kröten nicht verschmähen,

Ein weiteres Alkaloïd, das sogenannte „Samandarin" oder „Salamandrin" ist aus dem sauren Hautdrüsensekret des Feuersalamanders (Salamandra maculosa) von ZALESKI [3]) dargestellt worden. In seiner ätzenden Wirkung auf die Schleimhaut unterscheidet es sich kaum von dem „Bufidin". Dagegen wirkt es innerlich ganz wie Strychnin [4]). Schon 0,002 g Salamandrin vermögen, subkutan beigebracht, einen mittelgroßen Hund unter Opisthotonus zu töten [5]). Außer den Drüsen mit wäßrigem, sauer reagierendem Sekret besitzen die Feuersalamander in der Haut auch solche mit einer schleimigen, alkalisch reagierenden Flüssigkeit, welche gleichfalls Gift enthalten [6]).

Nicht minder zeigt das wasserarme und milchartige Hautsekret des Wassersalamanders (Triton cristatus) giftige Eigenschaften. CALMELS [7]) will daraus die widerlich riechende Isocyanpropionsäure gewonnen haben. Jedenfalls wirkt das Hautsekret des Wassersalamanders äußerlich stark reizend, während es, innerlich gegeben, allgemein lähmende Wirkungen äußern soll [8]).

---

1) G. CALMELS, Ueber das Krötengift, Compt. rend., Bd. 98, 1883, S. 536.

2) FORMARA, Journ. de Therap., Bd. 4, 1877, S. 882 u. 929 (Ref. in Virchow-Hirsch, Jahresber., 1877, I, S. 441). Vergl. auch KOBERT, Sitzungsber. d. Dorpater naturforsch. Ges., Bd. 9, 1891, S. 63.

3) ZALESKI, Hoppe-Seyler's mediz.-chem. Untersuchungen, Heft 1, 1866, S. 85.

4) Laurentius, 1786.

5) Vergl. PHISALIX und LANGLOIS, Compt. rend., Bd. 109, 1889, S. 405 u. 482, sowie DUTARTRE, ebendas., Bd. 108, 1889, S. 683 u. Bd. 110, 1890, S. 199.

6) PHISALIX, Compt. rend. soc. biol., Bd. 42, 1890, S. 225.

7) G. CALMELS, a. a. O.

8) CAPARELLI, Untersuchungen über das Gift von Triton cristatus, Arch. de biol. ital., Bd. 4, 1883, S. 72.

Fünfter Abschnitt.

Die Zusammensetzung der drüsigen Organe.

Es sollen hierunter namentlich die noch nicht besprochenen Bestandteile der verschiedenen großen Drüsen aufgezählt werden, soweit sie den betreffenden Organen eigentümlich sind. Meist handelt es sich um Substanzen, über deren specifische Bedeutung für die Stoffwechselvorgänge höchstens Vermutungen bestehen.

Die Leber.

Wie schon wiederholt angedeutet wurde, erklären sich die Funktionen dieses Organs aus der allgemeinen Aufgabe der Drüsen, die Zusammensetzung des Blutes konstant zu erhalten. In dieser Beziehung kommt vor allem die in der Leber sich vollziehende Harnstoffbildung (bezw. Harnsäurebildung bei den Vögeln) aus Ammoniumkarbonat in Betracht (vergl. Teil I, S. 255). Weiter aber besitzt die Leber, entsprechend ihrer anatomischen Lage, speciell die Funktion, den Zutritt der vom Darm aus ins Blut tretenden Stoffe zu regulieren, und zwar in der Weise, daß sie dieselben, wie die Zucker, entweder vorläufig aufspeichert (vergl. Teil I, S. 257—267), oder daß sie, falls es sich, wie bei den aromatischen Fäulnisprodukten, um schädliche Substanzen handelt, dieselben zu esterartigen Verbindungen umformt, welche ohne Schaden für den Organismus die Säftemasse passieren können (vergl. Teil I, S. 212). Ferner wurde erwähnt, daß in der Leber der Blutfarbstoff, welcher in diesem oder irgend welchen anderen Organen beim Zerfall von Blutkörperchen frei geworden ist, abgelagert und so dem Kreislauf entzogen wird. Das Hämoglobin erfährt dann unter Abspaltung von Eisen in den Leberzellen eine Umwandelung in Bilirubin, welch letzteres durch die Galle in den Darmkanal gelangt (vergl. Teil I, S. 173, 244). Zugleich mit dem Gallenpigment wird aber noch ein anderer Exkretstoff, nämlich das in Wasser ganz unlösliche Cholestearin, durch die Galle eliminiert (vergl. Teil I, S. 176), zu dessen Transport ein specifisches Lösungsmittel erforderlich ist, welches sich die Leber in der Form der gallensauren Salze selbst bereitet (vergl. Teil I, S. 178).

So erlangt diese Drüse eine große Bedeutung nicht nur als blutreguliender Apparat, sondern ist auch neben den Nieren ein wichtiges Ausscheidungsorgan, während sie durch die Beziehungen der gallensauren Salze zur Fettresorption (vergl. Teil I, S. 178 u. 269) auch für das Zustandekommen dieses Vorganges verantwortlich ist.

Die schützende Funktion der Leber gegenüber schädlichen Stoffen tritt auch in ihrer schon mitgeteilten Eigenschaft hervor, daß sie heterogene Substanzen, wie Schwermetallsalze, welche wir häufig in sehr geringen Mengen zufällig mit der Nahrung einführen, nach erfolgter Resorption in ihren Zellen zurückhält und teilweise wenigstens durch die Galle eliminiert (vergl. Teil I, S. 181). Spritzt man ferner größere Quantitäten von Schwermetallsalzen ins Blut, so verschwinden diese Gifte auch unter diesen Umständen schnell aus dem Kreislauf. Zunächst in der Leber angehäuft, werden sie allmählich auf dem Wege der Blutbahn gegen das Darmlumen ausgeschieden (vgl. Teil I, S. 317).

Ebenso ist durch die Versuche einer Reihe von Forschern festgestellt, daß auch manche Alkaloïde bis zu einer gewissen Grenze wenigstens in der Leber festgehalten und wahrscheinlich zu unschädlichen Stoffen umgeformt werden. Selbst Strychnin [1]) und Atropin [2]) werden von der Pfortader aus injiziert, in ganz erheblich größeren Dosen vertragen als bei intravenöser oder subkutaner Einverleibung.

Die verschiedenen Eiweißstoffe der Leber zu isolieren, ist besonders von Plósz [3]) sowie von Halliburton [4]) versucht worden. Die annähernd übereinstimmenden Befunde ergaben bei verschiedenen Tieren die Gegenwart von globulinartigen Substanzen in den durch Zerreiben der gefrorenen Leber mit eiskalter Kochsalzlösung hergestellten Extrakten. Von diesen Globulinen gerinnt das eine schon bei etwa 45—50° C. Auf diesen Eiweißkörper, welcher vielleicht mit dem Muskulin (vergl. S. 5) identisch ist, hat auch Demant [5]) hingewiesen. Eine andere globulinartige Substanz, welche bei annähernd 70° koaguliert, scheint zu den Vitellinen zu gehören, da sie zwar durch Magnesiumsulfat, nicht aber durch Kochsalz aussalzbar ist. Ferner enthält der salzhaltige Auszug eine bei 56—60° C koagulierende Proteïnsubstanz, welche nach ihrem Verhalten gegen die Magenverdauung sowie wegen ihres hohen Phosphorgehaltes zu den Nukleoalbuminen gestellt werden muß. Außerdem soll ein bei 70—72° C gerinnendes Albumin in den Extrakten der Leber vorhanden sein. Endlich enthält diese Drüse auch in Wasser lösliche Glykoproteïde, aus welchen sich durch Kochen mit verdünnter Salzsäure eine reduzierende Substanz abspalten läßt [6]). Vielleicht han-

1) Vergl. namentlich G. Roger, Ueber die Wirkung der Leber auf das Strychnin, Arch. de Physiologie, Bd. 24, 1892, S. 24. Hier finden sich die älteren Untersuchungen Roger's sowie diejenigen von Héger, Schiff, Lautenbach, V. Jacques, Bouchard, Gley und Du Val besprochen.

2) Vergl. E. Kotliar, Zur Frage über die den Organismus vor giftigen Substanzen schützende Rolle der Leber, Arch. de scienc biol., Bd. 2, 1893, S. 586.

3) Vergl. Plósz, Ueber die eiweißartigen Substanzen der Leberzelle, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 371.

4) Halliburton, Proc. Physiol. Soc., 1890, S. 9 sowie besonders „Die Proteïnstoffe der Nieren- und Leberzellen", Journ. of Physiol., Bd. 13, 1892, S. 806.

5) B. Demant, Beitrag zur Chemie der Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 247.

6) E. Salkowski, Ueber die Abspaltung reduzierender Substanzen

delt es sich um einen mucinartigen Körper, welcher aus dem interstitiellen Bindegewebe stammt. Daß in der Leber regelmäßig Spuren oder auch größere Mengen von Verdauungsenzymen vorkommen, ist schon früher erwähnt worden (vergl. Teil I, S. 104—106, 158 u. 258).

Die Leber wird nach dem Absterben trübe und verhältnismäßig hart, wenn auch die Totenstarre nicht so ausgeprägt ist, wie beim Muskel. Daß diese Veränderung auch in der Lebersubstanz auf einem Gerinnungsvorgang beruht, kann wohl nicht bezweifelt werden. Dennoch ist es nicht gelungen, aus der gefrorenen Leber nach der beim Muskel besprochenen Methode ein bei Körpertemperatur gerinnendes Plasma zu erhalten. Es scheint, daß die Gerinnung erst durch eine Milchsäurebildung in der abgestorbenen Leber zustande kommt, wodurch gelöste Eiweißkörper ausgefällt werden.

Von besonderem Interesse ist die Thatsache, daß in der Lebersubstanz regelmäßig eisenhaltige Nukleïne zu finden sind. Da nun nach unseren früheren Ausführungen mit höchster Wahrscheinlichkeit nur derartige Stoffe die Muttersubstanzen des Blutfarbstoffs bilden (vergl. Teil I, S. 311—312), so scheint die Vorstellung berechtigt, daß die in allen Nahrungsmitteln pflanzlichen und tierischen Ursprungs verbreiteten Eisennukleïne nach ihrer Resorption zunächst in der Leber deponiert werden, um je nach Bedürfnis in jene Organe zu wandern, wo eine Neubildung von Blutkörperchen stattfindet.

Zur Isoliernng dieser eisenhaltigen Substanzen hat Zaleski[1]), um eine Obturation und Kontraktion der Gefäße zu vermeiden, die Leber lebender Tiere, durch Ausspülung von der Pfortader, der Leberarterie und dem Ductus choledochus aus, vollständig von Blut und Galle befreit, dann fein zerrieben in Leinwand eingeschlagen und unter Wasser sorgfältig geknetet, um auf diese Weise die zelligen Gebilde vom Bindegewebe und den Gefäßen zu trennen, welch letztere in der Leinwand zurückblieben. Die so gewonnenen Leberzellen wurden mit Wasser und dann mit Kochsalzlösung gehörig ausgelaugt, bis sich nichts mehr löste und dann einer ausgedehnten Magenverdauung unterworfen. Der hierbei gebliebene dunkel gefärbte Rückstand wurde zur Entfernung der Farbstoffe, Fette und Cholestearine mit schwefelsäurehaltigem Alkohol und dann mit Aether extrahiert. Er stellt dann ein lichtgelb gefärbtes Pulver dar, welchem durch schwach ammoniakalisches Wasser die eisenhaltige Substanz schon in der Kälte entzogen wird, worauf diese beim Uebersättigen mit absolutem Alkohol wieder ausfällt und abfiltriert werden kann. Auf dem Filter bleibt dann ein Nukleïn, welches in seiner Asche erhebliche Eisenmengen enthält. Dennoch gab dasselbe selbst nach mehrtägiger Behandlung mit salzsäurehaltigem Alkohol keine Spur Eisen an die Flüssigkeit ab. Speciell durch diese Reaktion unterscheiden sich aber die Eisennukleïne scharf von den Eisenalbuminaten[2]), welche einfache

---

aus den Eiweißkörpern der Leber, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1893, No. 52.

1) Zaleski, Eisengehalt der Leber, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 10, 1886, S. 456 u. ff. Vergl. ferner über einige Abänderungen dieser Methode: Bunge, Ueber den Eisengehalt der Leber, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 78—79.

2) Vergl. G. Bunge, Ueber die Assimilation des Eisens, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 50.

Eisensalze der Eiweißstoffe vorstellen (vergl. Teil I, S. 28) und ihrer chemischen Natur entsprechend durchaus zu den anorganischen Eisenverbindungen zu stellen sind. Außerdem aber läßt sich auch dem in Rede stehenden Eisennuklein der Leber das Metall nicht durch Schwefelammonium entziehen. Der Eisennachweis in demselben ist überhaupt nur nach der vollständigen Zerstörung des Nukleinmoleküls möglich. Hiernach ist in diesem Eisennuklein das Metall noch fester gebunden als in dem Hämatogen der Vogeleier (vergl. Teil I, S. 41 u. 311), welches zwar auch gegen salzsauren Alkohol durchaus resistent ist, dagegen bei längerer Einwirkung von Schwefelammonium an dieses allmählich sein Eisen abgiebt. Das nach der eben beschriebenen Methode dargestellte Eisennuklein bezeichnet Zaleski als „Hepatin“, wiewohl seine einheitliche Natur noch fraglich ist.

Außer diesem Hepatin enthält aber die Leber noch ein anderes eisenhaltiges Nuklein, in dem das Metall nicht so fest gebunden ist und welches sich zu den Eisenreagentien ganz wie das Hämatogen der Vogeleier verhält. Dies schließt Zaleski aus der Beobachtung, daß der bei der Magenverdauung bleibende Rückstand der Lebernukleine zwar unter allen Umständen keine Spur Eisen durch die Einwirkung von salzsäurehaltigem Alkohol verliert, dagegen in Schwefelammonium verbracht, eine allmählich auftretende Grünfärbung und dann Schwärzung durch abgeschiedenes Schwefeleisen erfährt, falls man die Leberzellen vor der Verdauung nicht gehörig mit Kochsalzlösung auslaugt. Durch diese Behandlung mit Salzlösung wird also offenbar ein Nukleoalbumin entfernt, welches bei der Magenverdauung ein Eisennuklein mit weniger fest gebundenem Metall liefert, als dies beim Hepatin der Fall ist.

Es ist ferner lange bekannt, daß sich auch direkt in der Lebersubstanz aller Tiere, wenigstens sehr häufig, mit den gebräuchlichen Reagentien auf Eisen dieses Metall deutlich nachweisen läßt. Denn man beobachtet sowohl beim Einlegen der Leber in Schwefelammonium eine früher oder später erfolgende gleichmäßige Schwärzung des Organs [1]), oder auch eine diffuse Blau- bezw. Rotfärbung, wenn man die Lebersubstanz mit Salzsäure und hierauf mit Ferrocyankalium resp. Kaliumrhodanid betupft [2]).

Ueber die Natur dieser Eisenverbindung der Leber haben besonders Untersuchungen von Zaleski [3]) Licht verbreitet. Nach diesem Forscher läßt sich aus der verhältnismäßig langsam eintretenden Schwärzung durch Schwefelammonium sowie aus dem Umstande,

---

1) J. Vogel, Pathologische Anatomie, 1845, S. 163.

2) Grobe, Zur Geschichte der Melanämie, Virchow's Archiv, Bd. 20, 1861, S. 306. Vergl. auch Perls, Nachweis von Eisenoxd in gewissen Pigmenten, Virchow's Archiv, Bd. 39, 1867, S. 42 sowie Journ. f. prakt. Chem., Bd. 105, 1868, S. 281. Quincke, Ueber Siderosis, Eisenablagerung in einzelnen Organen des Tierkörpers, Festschr. zum Andenken Al. von Hallers, Bern 1877, S. 41 sowie Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 20, 1877, S. 1 und Bd. 33, 1883, S. 38. Ferner Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 15, 1882, S. 1 und Bd. 19, 1885, S. 34. Zaleski, Eisengehalt der Leber, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 479—483 sowie „Die Vereinfachung von makro- und mikrochemischen Eisenreaktionen“, ebendas., Bd. 14, 1890, S. 274.

3) Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 498—499.

daß die Farbenreaktionen mit Ferrocyankalium und Kaliumrhodanid erst nach der Behandlung des Organs mit verhältnismäßig starker Salzsäure zustande kommen, eine Bindung des Eisens an Mineralsäuren, wie etwa an Phosphorsäure, ausschließen. Vielmehr ist die Annahme berechtigt, daß die in der mitgeteilten Weise nachweisbaren Metallmengen als Eisenalbuminate in den Geweben vorhanden sind. Die Gegenwart derartiger Verbindungen wird auch durch den weiteren Befund von ZALESKI bestätigt, wonach bei weitem die meisten der darauf untersuchten Lebern nach dem Zerreiben und mehrtägigem Digerieren mit salzsäurehaltigem Alkohol Eisen an die Flüssigkeit abgeben. Da, wie oben ausgeführt wurde, eisenhaltige Nukleïne gegen das genannte Reagens resistent sind, muß mit Rücksicht auf die übrigen Befunde die Gegenwart von Eisenalbuminaten in den betreffenden Lebern als erwiesen gelten.

Zur Darstellung dieser Eisenalbuminate braucht man nach SCHMIEDEBERG [1]) nur die fein zerhackten Organe mit dem 3—4 fachen Volumen Wasser anzurühren und aufzukochen. In der durch Filtrieren erhaltenen klaren alkalischen Brühe entsteht nach dem Erkalten auf Zusatz von wenig Weinsäure ein flockiger, brauner Niederschlag, der sich rasch absetzt und nach dem Auswaschen und Trocknen etwa 6 Proz. Eisen enthält. Das in wenig Alkali lösliche Pulver soll nach SCHMIEDEBERG mit einem Eisenalbuminat (Ferratin) identisch sein, welches man durch Erhitzen von Alkalialbuminat und Eisenoxyd gewinnen kann [2]). Thatsächlich teilen die Eisenalbuminate der Leber mit diesem Präparate die Eigenschaft, durch Schwefelammonium nur sehr allmählich geschwärzt zu werden. Nach den Bestimmungen von VAY [3]) enthalten im allgemeinen die frischen Lebern der Tiere etwa 0,15—0,3 Proz. Eisenalbuminat, welchem etwa 0,01—0,018 Proz. Eisen entsprechen dürften.

Die Annahme, daß diese Eisenalbuminate der Leber aus der Nahrung stammen und gleich den Eisennukleïnen daselbst aufgespeichert werden, um zur späteren Hämoglobinbildung zu dienen, ist wegen des Fehlens derartiger Substanzen in unserer gewöhnlichen Nahrung (abgesehen von der Lebersubstanz) und aus anderen, schon früher angeführten Gründen (vergl. Teil I, S. 315—318) höchst unwahrscheinlich. Nach unserer Anschauung sind die salzartigen Eiweißverbindungen des Eisens vielmehr als im Verlaufe des Stoffwechsels entstandene und zur Ausscheidung in den Darm bestimmte Exkretstoffe zu betrachten. Sie sind dementsprechend auch überall dort zu finden, wo nachweislich Blutkörperchen zu Grunde gehen [4]), nämlich außer in der Leber auch in der Milz und im Knochenmark. Ist dieser

---

1) O. SCHMIEDEBERG, Ueber das Ferratin und seine diätetische und therapeutische Anwendung, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 33, 1893, S. 101.

2) O. SCHMIEDEBERG, a. a. O., sowie P. MARFORI, Ueber die künstliche Darstellung einer resorbierbaren Eisenalbuminverbindung, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 29, 1891, S. 212.

3) F. VAY, Ueber den Ferratin- und Eisengehalt der Leber, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 397.

4) Vergl. hierüber besonders H. QUINCKE, Zur Pathologie des Blutes, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 25, 1879, S. 567 und Bd. 27, 1880.

Vorgang des Blutkörperchenzerfalls unter pathologischen Verhältnissen gesteigert, so werden nicht nur die gewöhnlichen Eisenreaktionen in den betreffenden Lebern stärker als unter gewöhnlichen Verhältnissen ausfallen, sondern auch die Mengen des Gesamteisens in den betreffenden Lebern abnorm gesteigert sein. Dieser Befund, welcher als „Siderosis" der Leber bezeichnet wird, scheint besonders bei der perniciösen Anämie [1]), bei der akuten Gastroënteritis der Kinder [2]), sowie namentlich nach Vergiftung mit Arsenwasserstoff [3]) bei gleichzeitiger Hämoglobinämie, Polycholie und Ikterus beobachtet zu sein.

Die Menge des Gesamteisens in der Leber ist nicht nur bei den verschiedenen Tieren, sondern auch individuell sehr schwankend gefunden worden. So fand ZALESKY [4]) in der Lebertrockensubstanz beim Igel 1,18 Proz. Eisen, während dasselbe Organ des Hundes nur 0,03 Proz. davon enthielt. Der Mittelgehalt an Eisen, wenn von einem solchen bei den großen Schwankungen überhaupt die Rede sein kann, beträgt für alle Lebern im trockenen Zustande etwa 0,22 Proz. [5]). Daß der Eisengehalt der Leber bei neugeborenen Tieren erheblich größer ist als bei erwachsenen, wurde schon früher ausgeführt (vergl. Teil I, S. 313 u. 314).

Zur Gruppe der Protagone gehört ancheinend das namentlich in der Leber, aber auch in anderen Organen, wie in der Milz und im Gehirn (vergl. S. 70), sowie im Blute konstant vorkommende Jekorin. Dasselbe ist von DRECHSEL [6]) aus der Leber durch Be-

---

S. 193. Ferner „Zur Physiologie und Pathologie des Blutes", ebendas., Bd. 33, 1883, S. 22.

1) Vergl. H. QUINCKE, Ueber Siderosis, Eisenablagerung in einzelnen Organen des Tierkörpers, Festschr., Bern 1877. Derselbe: „Ueber perniciöse Anämie", Samml. klin. Vortr. v. Volkmann, 1876, No. 100 sowie Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 20, 1877, S. 1. H. STAHEL, Der Eisengehalt in Leber und Milz nach verschiedenen Krankheiten, Virchow's Arch., Bd. 85, 1881, S. 26. J. GRAANBOOM, Zur quantitativen chemischen Zusammensetzung einiger menschlicher Organe bei verschiedenen pathologischen Zuständen, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 15, 1882, S. 299. MOTT, Lancet, 1889, S. 520 u. 1890, S. 287. Vergl. hiergegen auch die Angaben von v. BEMMELEN, Eisengehalt der Leber in einem Falle von Leukämie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 497, sowie ZALESKI, ebendas., Bd. 10, 1886, S. 502 und VAY, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 400.

2) G. PETERS, Ueber Siderosis, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 32, S. 182 sowie Inaug.-Diss., Kiel 1881.

3) MINKOWSKI u. NAUNYN, Ueber den Ikterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 21, 1886, S. 1.

4) ZALESKI, a. a. O. S. 495. Vergl. auch BUNGE, Ueber den Eisengehalt der Leber, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 80.

5) Für die menschliche Leber finden sich diesem Wert sehr nahe kommende Angaben bei VAY, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 399 u. 401. Vergl. auch die Tabelle über die Befunde anderer Autoren bei v. BEMMELEN, ebendas., Bd. 7, 1883, S. 498.

6) Vergl. E. DRECHSEL, Ueber einen neuen schwefel- und phosphorhaltigen Bestandteil der Leber, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 33, 1886, S. 425. Vergl. auch BALDI, Einige Bemerkungen über die Ver-

handlung des Organs mit kaltem verdünnten Weingeist extrahiert worden. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels bei 40—50° C wird der Rückstand mit absolutem Alkohol wiederholt ausgelaugt, wobei das Jekorin ungelöst zurückbleibt. In wasserhaltigem Aether dagegen läßt es sich leicht aufnehmen, um durch Zugeben von viel absolutem Alkohol wieder gefällt zu werden. Durch mehrmaliges Lösen in Aether und Fällen mit Alkohol erhält men schließlich das Jekorin rein.

Nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure bildet es eine lichtgelbe, erdige, amorphe Substanz, welche stark hygroskopisch ist, so daß sie an der Luft zu einer schleimigen Masse zerfließt. Beim Zusatz von mehr Wasser quillt dieselbe auf und bildet schließlich eine trübe Lösung, nach deren Abdampfen auf dem Wasserbade das Jekorin ganz unlöslich wird, auch in Aether.

Beim Kochen einer wäßrigen Jekorinlösung mit Natronlauge und Kupfersulfat tritt eine kräftige Reduktion des letzteren ein, was für die Abspaltung eines zuckerartigen Stoffes spricht.

Erwärmt man dagegen das Jekorin lediglich mit Alkalilauge, so wird es unter Abspaltung von Fettsäuren, unter denen sich namentlich Stearinsäure befindet, verseift. Die gebildeten fettsauren Alkalien erstarren daher beim Abkühlen der Flüssigkeit zu einer Seifengallerte.

Beim einstündigen Kochen mit gesättigtem Barytwasser[1]) entstehen aus dem Jekorin neben Barytseifen die Zersetzungsprodukte der Lecithine, nämlich Neurin und Glycerinphosphorsäure, und außerdem Traubenzucker.

Für eine enge Beziehung des Jekorins zu den Protagonen spricht auch seine elementare Zusammensetzung, namentlich die Gegenwart von Phosphor und Schwefel in seinem Molekül. Die Elementaranalyse ergab 51,4 Proz. C, 8,2 Proz. H, 2,86 Proz. N, 1,4 Proz. S, 3,5 Proz. P, 30 Proz. O und 2,72 Proz. Na, so daß man das Jekorin als die Natronverbindung einer den Protagonen nahe stehenden Säure betrachten kann.

Von den anorganischen Substanzen der Leber sind besonders die Verhältnisse des Kalkgehalts untersucht worden. F. Krüger[2]) bestimmte denselben für das trockene Organ von ausgewachsenen Rindern auf etwa 0,071 Proz. Bei Kälbern finden sich dagegen erheblich größere Kalkmengen, welche das Doppelte des genannten Wertes erreichen können. Dieser Befund scheint darauf hinzudeuten, daß die Leber die zur Knochenbildung der jungen Tiere erforderlichen Mineralbestandteile aufzuspeichern vermag.

Der relative Wassergehalt der Leber scheint bei den verschiedenen Tieren und auch innerhalb derselben Species stark zu differieren, was zum Teil wenigstens wohl mit dem wechselnden Glykogengehalt dieses Organs zusammenhängt. Beim Menschen be-

---

breitung des Jekorins im tierischen Organismus, Du Bois' Arch., 1887, Suppl. S. 100.

1) P. Manasse, Ueber zuckerabspaltende, phosphorhaltige Körper in Leber und Nebenniere, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 20, 1895, S. 478—485.

2) F. Krüger, Ueber den Calciumgehalt der Leberzellen des Rindes in seinen verschiedenen Entwicklungsstadien, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1895, S. 392.

rechnet sich der Trockenrückstand der Leber etwa auf 24 Proz.[1]), beim Pferd, Iltis, Eichhörnchen, der Kreuzotter, sowie beim menschlichen Embryo auf ca. 22 Proz., während derselbe beim Hund 17—14, beim Hasen 14 und endlich beim Igel nur 10—7 Proz. beträgt[2]).

Unter pathologischen Verhältnissen hat man in der Leber gefunden: Cerebrin (in einem Leberkarcinom)[3]), Chondroïtinschwefelsäure (bei amyloïder Entartung)[4]), Leucin und Tyrosin sowie viel Fleischmilchsäure und einen peptonartigen Körper bei akuter Leberatrophie[5]), Cystin bei Cystinurie[6]). Ueber die pathologische Zunahme des Fettgehaltes der Leber, welcher unter physiologischen Verhältnissen 2—3 Proz. des frischen Organs ausmacht, wurde bereits an einer früheren Stelle berichtet (vergl. Teil I, S. 292).

Die Milz, Lymphdrüsen und Thymus.

Die Funktionen der Milz sind nicht specifischer Natur. Dies ergiebt sich besonders aus der schon lange bekannten Thatsache, daß die Exstirpation dieser Drüse von Menschen und Tieren gut vertragen wird. Anatomisch ist ja auch die Milz nur als eine in das Blutgefäßsystem eingeschaltete große Lymphdrüse zu betrachten. Dementsprechend hypertrophieren diese letzteren nicht selten vikariierend nach der künstlichen Entfernung des in Rede stehenden Organes[7]). In vielen Fällen wurde indessen auch diese Erscheinung vermißt[8]).

Die Hauptaufgabe der Milz scheint, gleich derjenigen der Lymphdrüsen, die Bildung weißer Blutkörperchen zu sein[9]). Dies folgt auch aus dem Befunde, daß in der Milzvene ganz erheblich größere Mengen dieser Gebilde angetroffen werden als in der Milzarterie. Die Mengen der weißen Blutkörperchen in beiden Gefäßen verhalten sich zu einander wie 1 : 10—12. Ob auch rote Blutkörperchen in der Milz gebildet werden, was namentlich von Bizzozero und neuerdings auch von Laudenbach[10]) behauptet wird, ist noch keineswegs erwiesen.

Dagegen kann es nicht zweifelhaft sein, daß in der Milz, ebenso

---

1) Vergl. v. Bibra, Chemische Fragmente über die Leber, 1849.

2) Vergl. Zaleski, Studien über die Leber, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 495. Ueber die Methode der Bestimmung des Wassergehaltes der Leber sowie über die Resultate älterer Autoren in Bezug auf den Wassergehalt menschlicher Lebern, vergl. v. Bemmelen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 498 u. 500.

3) Vergl. G. Geoghegan, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 333.

4) R. Oddi, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 33, 1894, S. 376.

5) u. 6) Vergl. hierüber die Ausführungen im Abschnitt IX.

7) Mayer, Medicin.-chirurgische Zeitschrift, Bd. 3, 1815, S. 189.

8) Schwager-Bardeleben, De glandularum ductu excretorio carientium structura, Berol. 1841. Vgl. auch die neueren Untersuchungen von G. Tizzoni, Ueber Milzexstirpation etc., Arch. ital. de biologie, Bd. 6, 1884, S. 103, sowie Dastre, Compt. rend. soc. biol., Bd. 45, 1893, S. 584.

9) Vgl. R. Virchow, Zur pathologischen Physiologie des Blutes, dessen Archiv, Bd. 5, 1853, S. 43 ff.

10) J. Laudenbach, Ueber die Beteiligung der Milz bei der Blutbildung, Centralbl. f. Physiologie, Bd. 9, 1895, No. 1, S. 1.

wie in der Leber und im Knochenmark, reichlich rote Blutkörperchen zu Grunde gehen. Denn man findet in der Milzpulpa verschiedene Fragmente dieser Gebilde sowie eisenhaltige Zerfallsprodukte des Hämoglobins, welche sich wie die Eisenalbuminate der Leber verhalten [1]).

Außerdem besitzt die Milz enge Beziehungen zur Harnsäurebildung, was sich durch Tierversuche sowie durch pathologische Beobachtungen feststellen läßt. Diese Funktion erklärt sich einfach aus dem Reichtum der Milz an Leukocyten und daher auch an Kernnukleïnen, aus deren Zerfallsprodukten, den Nukleïnbasen, wie später erörtert werden soll, die Harnsäure, wenigstens bei den Säugern, ausschließlich hervorzugehen scheint [2]).

Die Kapsel und das komplizierte Trabekelsystem der Milz sind kollagener Natur, werden aber reichlich von elastischen Fasern, sowie bei vielen Tieren von glatten Muskelzügen durchsetzt.

Die Milzpulpa völlig blutfrei zu erhalten, ist bisher durch Ausspülungen nicht gelungen. Ueber die Eiweißstoffe der Drüse, welche höchst wahrscheinlich mit denen der Lymphdrüsen übereinstimmen [3]), liegen daher keine sicheren Angaben vor. Im übrigen enthält die Milz die gewöhnlichen Bestandteile zellreicher Organe. Besonders die Zersetzungsprodukte der Kernnukleïne, wie Adenin, Xanthin, Hypoxanthin und Guanin sind sämtlich aus der Milz in reichlicher Menge darstellbar. Ferner finden sich darin eisenhaltige Nukleïne, Cholestearine, Inosit und viel Lecithine, welch letztere leicht unter Abspaltung von Glycerinphosphorsäure und freien Fettsäuren zerfallen. Die in ganz frischem Zustande alkalisch reagierende Milzpulpa wird daher schon nach kurzem Stehen durch das Auftreten dieser Produkte sowie von Fleischmilchsäure [4]) sauer. Die Angabe, daß sich in der Milz gesunder Individuen Pepton nachweisen lasse [5]), ist unbegründet.

Als specifische Bestandteile der Milz können hauptsächlich nur die durch den Zerfall von roten Blutzellen entstehenden und, wie es scheint, besonders reichlich vorhandenen Eisenalbuminate aufgeführt werden. Dieselben dienen nach unserer Auffassung nicht zur Neubildung von Blutfarbstoff, sondern werden wie in der Leber allmählich vom Blutstrom aufgenommen und gegen das Darmlumen eliminiert. Außerdem sind in der Milz Cerebroside [6]) und ferner auch Jekorin [7]) gefunden worden.

---

1) Vgl. hierüber namentlich H. Nasse, Die eisenreichen Ablagerungen im tierischen Körper, Gedenkschr. d. medic. Fakultät zu Marburg 1889.

2) Vergl. die betreff. Ausführungen im Abschnitt IX.

3) Vgl. F. Gourlay, Ueber die Eiweißstoffe der Schilddrüse und der Milz, Journ. of Physiology, Bd. 16, 1894, S. 23.

4) Vgl. A. Hirschler, Zur Kenntnis der Milchsäure im tierischen Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 41.

5) Vgl. R. v. Jaksch, Ueber den Nachweis und das Vorkommen von Pepton in den Organen und dem Blute von Leukämischen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 254.

6) Vgl. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen, Berlin 1871. S. 486.

7) Baldi, Du Bois' Arch., 1887, Suppl. S. 100.

Der Wassergehalt der Milz ist sehr schwankend und soll beim Menschen zu 70—77 Proz. betragen [1]).

Aus der elastisch-bindegewebigen Gerüstsubstanz der sorgfältig von Blutgefäßen und Fett befreiten Lymphdrüsen gewinnt man durch Auspressen einen trüben Saft, welcher sich durch Centrifugieren in eine weiße Bodenschicht und ein darüber stehendes farbloses Serum scheiden läßt. Wird letzteres abgegossen, so zeigt sich mikroskopisch, daß der Bodensatz lediglich aus wohlerhaltenen Leukocyten besteht [2]).

Durch Zusatz von Wasser werden letztere mit Leichtigkeit gelöst, und man kann dann aus dem filtrierten Wasserextrakt durch Aussalzen mit Magnesiumsulfat zwei Globuline gewinnen, von denen das eine bei etwa 73—75° C, das andere dagegen bei 48° C koaguliert. Zieht man hierauf den noch ungelösten Rest der Leukocyten mit 10 Proz. Kochsalzlösung aus, so geht weiter ein Nukleïnalbumin in Lösung, welches durch Zusatz von viel Wasser gefällt wird, dagegen in verdünnten Säuren und in Alkalien löslich ist [3]).

Im alkoholischen Auszug der Lymphocyten finden sich Protagon, Lecithine, Cholestearin, Inosit und Monokaliumphosphat [4]).

Das erste Wasserextrakt der Leukocyten enthält ferner eine durch Magnesiumsulfat nicht aussalzbare, zu den Nukleoalbuminen gehörende Substanz, welche den Hauptbestandteil des Lymphocytenkerns vorstellt und von Lilienfeld [5]) als „Nukleohiston“ beschrieben worden ist.

Dasselbe läßt sich direkt aus dem centrifugierten und filtrierten Wasserextrakt der Lymphocyten mittels verdünnter Essigsäure fällen, in schwacher Sodalösung wieder aufnehmen und durch Wiederholung dieses Verfahrens weiter reinigen. Nach dem Auswaschen mit essigsäurehaltigem Wasser, Alkohol-Aether und dem Trocknen wird das Nukleohiston als ein schneeweißes Pulver erhalten, welches in verdünnter Essigsäure und Salzsäure ganz unlöslich ist, dagegen sich in starken Säuren, in schwach alkalischen Flüssigkeiten, sowie in Wasser auflöst.

Das Nukleohiston oder wenigstens diesem sehr nahe stehende Substanzen scheinen in allen Zellkernen vorhanden zu sein, wie Lilienfeld an den Leukocyten der Thymusdrüse, an den Milzzellen, den Hodenzellen, den Spermatozoën, sowie dem Dünndarmepithel nachzuweisen vermochte.

Behandelt man das Nukleohiston mit Alkalien, namentlich mit Baryt, mit verdünnter Salzsäure oder siedendem Wasser, so zerfällt

1) Oidtmann, Die anorganischen Bestandteile der Leber, Preisschrift, Würzburg 1858.

2) Vgl. L. Lilienfeld, Zur Chemie der Leukocyten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 474. Vgl. auch A. Kossel, Ueber die Lymphzellen, Deutsch. med. Wochenschr., Bd. 20, 1894, S. 146 u. 310.

3) Ueber die Eiweißstoffe der Lymphocyten vergl. Halliburton, Reports of the British Association, 1887, S. 145 und 1888, S. 333. Ferner: L. Lilienfeld, Verhandlungen der physiologischen Ges. zu Berlin, 1891—1892, No. 11 u. No. 16 sowie a. a. O. S. 474 u. 475.

4) Lilienfeld, a. a. O., S. 476 u. 477 sowie Bd. 20, 1895, S. 164.

5) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 478 bis 484 sowie „Ueber Blutgerinnung“, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 103 ff.

dasselbe in seine Komponenten, nämlich einerseits in ein Kernnuklein, welches LILIENFELD als „Leukonuklein" bezeichnet, und andererseits in eine albumosenartige Substanz, welche zuerst KOSSEL [1]) aus den Kernen der roten Blutkörperchen von Vögeln durch verdünnte Salzsäure extrahiert und „Histon" genannt hat.

Das Leukonuklein besitzt stark sauren Charakter und enthält 4,99 Proz. Phosphor (vergl. Teil I, S. 40). Bei der Behandlung mit alkalischem Alkohol wird es, wie alle Kernnukleïne, zersetzt, und es entsteht einerseits Eiweiß und andererseits eine eigentümliche, 9,94 Proz. Phosphor enthaltende Nukleïnsäure (vergl. Teil I, S. 42). Dieselbe liefert bei ihrer weiteren Zersetzung durch siedende Mineralsäuren neben einem sauren, phosphorhaltigen Atomkomplex keine andere Nukleïnbase als Adenin, und wird daher von KOSSEL [2]) als Adenylsäure bezeichnet. Das saure Spaltungsprodukt der Adenylsäure geht beim Kochen mit Wasser in eine „Thyminsäure" [3]) genannte Substanz über, welche beim Erhitzen mit starker Schwefelsäure das gut krystallisierende „Thymin" ($C_5H_6N_2O_2$) liefert. Behandelt man dagegen die Adenylsäure direkt längere Zeit mit verdünnten, siedenden Mineralsäuren oder mit gespannten Wasserdämpfen, so entsteht außer Adenin und Thymin noch eine weitere, gut krystallisierende Base, das sogenannte „Cytosin", ferner Ammoniak, Ameisensäure, Phosphorsäure und Laevulinsäure, woraus sich vermuten läßt, daß in der Adenylsäure unter anderem eine Kohlehydratgruppe enthalten ist.

Aus dem Verhalten der Adenylsäure ergiebt sich, daß besonders die Lymphdrüsen ein passendes Ausgangsmaterial zur Darstellung des Adenins abgeben [4]).

Im Gegensatz zum Leukonuklein besitzt das albumosenartige Histon ausgesprochen basische Eigenschaften, verbindet sich mit Säuren und zeigt die auffallende Eigenschaft, aus seiner salzsauren Lösung durch Ammoniak gefällt zu werden, um sich im Ueberschuß des Fällungsmittels nicht wieder aufzulösen.

Das Nukleohiston als Ganzes ist wahrscheinlich als saures Salz aufzufassen, da es noch Kalk oder Natron zu binden vermag.

Außer den genannten Stoffen enthalten endlich die Leukocyten, sowohl der Lymphdrüsen als auch des Blutes, regelmäßig etwas Glykogen [5]).

---

1) A. KOSSEL, Ueber einen peptonartigen Bestandteil des Zellkernes. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 511. Vgl. auch LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 482—484.

2) Vgl. A. KOSSEL und A. NEUMANN, Ueber das Thymin, ein Spaltungsprodukt der Nukleïnsäure, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 26, 1893, No. 17, S. 2754 sowie „Darstellung und Spaltungsprodukte der Adenylsäure", ebendas., Bd. 27, 1894, No. 14, S. 2215.

3) Die Substanz wurde zuerst aus der Thymusdrüse dargestellt.

4) Vgl. F. KRONECKER, Ueber die Verbreitung des Adenins im tierischen Organismus, Virchow's Arch., Bd. 107, 1887, S. 207.

5) Vgl. HOPPE-SEYLER, Medicin.-chem. Untersuchungen, Berlin 1871, S. 441. G. SALOMON, Untersuchungen betreffend das Vorkommen von Glykogen im Eiter und Blut, Deutsch. med. Wochenschr. 1877, No. 8 und No. 35 sowie Centralbl. f. Physiolog., 1892, No. 17, S. 512. Hur-

Nach LILIENFELD[1]) gestaltet sich die quantitative prozentische Zusammensetzung der Lymphocyten folgendermaßen:

Eiweißstoffe	1,76	Cholestearin	4,40
Leukonukleïn	68,78	Glykogen	0,80
Histon	8,67	Nukleïnbasen (als Silber-	
Lecithin	7,51	verbindungen gewogen)	15,17
Fette	4,02		

Auch die Thymus ist nur eine Lymphdrüse, deren Bedeutung wahrscheinlich in einer während des Embryonallebens in vermehrtem Maße erforderlichen Bildung von Leukocyten zu suchen ist. Nach der Geburt verschwindet das Organ sehr allmählich infolge einer fettigen Degeneration.

Die chemischen Bestandteile der Thymus weichen daher auch wohl kaum in irgend einer Beziehung von demjenigen der übrigen Lymphdrüsen ab. Auch dieses Organ bildet ein sehr geeignetes Material zur Darstellung des Adenins[2]).

Wie aus allen Lymphdrüsen, so kann man auch aus der Thymus Fleischmilchsäure isolieren, wenn die Organe einige Zeit an der Luft gestanden haben[3]).

Die Schilddrüse.

Dieses sehr gefäßreiche Organ unterscheidet sich schon anatomisch von den eben besprochenen lymphatischen Drüsen nicht unerheblich. Denn das eigentliche Drüsengewebe besteht aus kugligen Hohlräumen, welche mit einem Epithel ausgekleidet und mit einer „kolloïden“ Masse erfüllt sind.

Die Funktionen der Schilddrüse sind, wie zuerst KOCHER im Jahre 1883 nachwies, lebenswichtige und eigentümlicher Art, aber in ihrem Wesen noch keineswegs auch nur annähernd aufgeklärt.

Zahlreiche Erfahrungen an Menschen und Tieren[4]) haben übereinstimmend ergeben, daß der vollkommene Verlust der Schilddrüse, neben welcher übrigens bei vielen Tieren, namentlich den Pflanzenfressern, im Thorax noch kleine, accessorische Nebenschilddrüsen vorkommen, früher oder später schwere Störungen im Gefolge hat, die schließlich zum Tode führen. Bleiben dagegen die Nebenschilddrüsen oder auch nur ein kleiner Teil des Hauptorganes erhalten, so kann jede Erkrankung ausbleiben, da die zurückbleibenden Drüsen-

PERT, Ueber das Vorkommen von Glykogen im Blute, Centralbl. f. Physiologie, 1892, No. 14, S. 394 sowie Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 144.

1) L. LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 485.

2) Vgl S. SCHINDLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1889, S. 438.

3) R. MOSCATELLI, Beiträge zur Kenntnis der Milchsäure in der Thymus etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 416.

4) Vgl. besonders M. SCHIFF, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 18, 1884, S. 25. GLEY, Arch. de Physiol., Bd. 24 u. Bd. 25, 1893. Die Arbeiten von G. MOUSSU, N. ROGOWITSCH und H. CHRISTIANI in den Compt. rend. soc. biol., 1892 u. 1893. J. SMITH, Journ. of Physiolog., Bd. 16, 1894, S. 378. Die übrige Litteratur findet sich bei E. ROOS, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 21, 1896, S. 40.

teile für die exstirpierten Partien vikariierend einzutreten scheinen und allmählich regeneriert werden [1]).

Hunde gehen nach der totalen Thyreoïdektomie regelmäßig nach wenigen Tagen zu Grunde. Bald nach der Operation treten allgemeine Schwäche, Muskelzittern, beschleunigte Atmung und Schlafsucht ein, wozu sich paroxysmenweise auftretende heftige Respirationskrämpfe gesellen. Der Tod erfolgt meist während eines derartigen Anfalls.

Beim Menschen dagegen und auch bei manchen Tieren, namentlich Affen [2]) und Kaninchen [3]), kommt es zum letalen Ausgang erst spät, nachdem eigentümliche pathologische Erscheinungen, welche als Kachexia strumipriva bezeichnet werden, mehr und mehr hervorgetreten sind.

Neben Anämie und einem allgemeinen Verfall der Körperkräfte ist besonders eine Abnahme der Intelligenz auffallend, welche sich bis zum Blödsinn steigern kann. Hierzu gesellen sich Veränderungen der Stimme, abnorme Trockenheit der Haut, Ausfall der Haare und eigentümliche, „Myxödem“ genannte Schwellungen des gesamten und speciell des subkutanen Bindegewebes. In demselben findet man auffallend viel Mucin [4]), indessen ist diese Steigerung des Mucingehaltes keineswegs als etwas für die Krankheit Specifisches zu betrachten und muß nach der Anschauung von Halliburton [5]) lediglich dem Umstande zugeschrieben werden, daß überhaupt junges Bindegewebe gegenüber dem ausgebildeten an Mucin verhältnismäßig reich ist.

Ganz dieselben pathologischen Erscheinungen wie nach künstlicher Entfernung der Schilddrüse, hat man schon lange nach der spontanen Degeneration der Glandula thyreoïdea des Menschen infolge von malignen Neubildungen oder bindegewebigen Wucherungen beobachtet.

Sehr merkwürdig ist es nun, daß die genannten Erscheinungen der Kachexia strumipriva zweifellos zurückgehen, wenn man den betreffenden Individuen Schilddrüsenextrakte subkutan injiziert, oder noch besser, ihnen die Schilddrüsen von irgend welchen Tieren frisch oder getrocknet mit der Nahrung giebt. Nicht nur die myxödematösen Schwellungen, sondern auch die Hautaffektionen, sowie die allgemeine körperliche und geistige Schwäche der Kranken sollen mit überraschender Schnelligkeit verschwinden und normalen Verhältnissen Platz machen [6]). Dagegen erfolgen regelmäßig nach dem Aussetzen

---

1) Vgl. E. Gley, Arch. de Physiologie, Bd. 24, 1892, S. 135. Berezowski, Ueber die kompensatorische Hypertrophie der Schilddrüse, Ziegler's Beiträge zur patholog. Anatomie, Bd. 12, 1893, S. 122.

2) V. Horsley, Brit. med. Journal, 1885, I.

3) Gley, Arch. de Physiologie, Bd. 24, 1892, S. 664.

4) Horsley und Halliburton, Brit. med. Journ., 1885, I, S. 211. Halliburton, Bericht über chemische Untersuchungen der Gewebe und Organe in Fällen von Myxödem bei Menschen und Tieren, Clinic. soc. transact., Bd. 21, 1888, S. 14 (Ref. in Malys Jahresber. Bd. 18, 1889, S. 324). Vgl. auch Halliburton, Journ. of Path. and Bakteriol., 1892, S. 2.

5) Lehrbuch der chemischen Physiologie, 1893, S. 529.

6) Vgl. A. v. Eiselsberg, Wiener klin. Wochenschr., Bd. 5, 1892, S. 81. A. Kent, Journal of Physiol., Bd. 15, 1893, No. 3, S. 18.

der Therapie Recidive, welche aber durch erneute Darreichung von Schilddrüsenpräparaten beseitigt werden können.

Auch Hunde mit völlig ausgerotteten Schilddrüsen sollen sich längere Zeit erhalten lassen, wenn man ihnen Schilddrüsensubstanz zu fressen giebt; ja selbst die Krampfanfälle scheinen bei diesen Tieren durch subkutane Injektion von Schilddrüsenextrakt schnell sistiert zu werden [1]).

Nach den Erfahrungen über die Wirkung der Schilddrüsenexstirpation lag die Annahme nahe, daß in diesem Organ ein besonders für das Nervensystem schädliches Stoffwechselprodukt abgelagert und daselbst schnell entgiftet werde. Indessen muß diese Anschauung nach den Resultaten der Schilddrüsentherapie wohl fallen gelassen werden. Hiernach ist es fast sicher, daß die Glandula thyreoïdea eine specifische Substanz bildet, deren Fehlen in der Säftemasse in irgend einer Weise früher oder später zu vielfachen Störungen führt, welche allmählich das Leben unmöglich machen.

Ueber die Natur dieses Körpers, auf welchen die Wirkungen des Schilddrüsenextraktes zu beziehen sind, ist nur bekannt, daß er sehr widerstandsfähig und in heißem Wasser löslich ist [2]).

Die Untersuchung der Proteïnsubstanzen der Thyreoïdea [3]) hat ergeben, daß im neutralen, wäßrigen Auszug der frischen Drüse sowohl durch Einleiten von Kohlensäure als auch durch Zugeben von wenig Essigsäure eine starke Fällung entsteht, die sich im Ueberschuß der Essigsäure vollkommen löst. Beim Aufkochen des neutralen Extraktes erfährt dasselbe eine erhebliche Trübung durch die Koagulation nicht näher bestimmter Eiweißstoffe, nach deren Entfernung im Filtrat verdünnte Essigsäure, wie in der ursprünglichen Lösung, einen starken Niederschlag hervorruft, welcher in reinem Wasser unlöslich ist. Diese Substanz, sowie andere, durch sehr verdünnte Kalilauge aus der Drüsenmasse extrahierbare Proteïnstoffe bezeichnet Bubnow als „Thyreoprotine". Nach den Untersuchungen von Gourlay [4]) wären dieselben zu den Nukleoalbuminen zu stellen.

Außerdem sind fast nur die gewöhnlichen primären Zellbestandteile, bezw. ihre Zersetzungsprodukte, wie Hypoxanthin und Xanthin, aus der Schilddrüse gewonnen worden, ferner Fleischmilchsäure und Kreatinin [5]).

In der pathologisch veränderten Schilddrüse bei „Struma cystica"

S. Meltzer, Ueber Myxödem, Centralbl. f. Physiologie, 1894, No. 22, S. 698. C. A. Ewald, Ueber einen durch die Schilddrüsentherapie geheilten Fall von Myxödem etc., Berliner klin. Wochenschr., Januar 1895.

1) Vgl. auch Vassale, Neurolog. Centralblatt, April 1891.

2) E. Roos, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 21, 1896, S. 32.

3) Vgl. N. Bubnow, Beitrag zu der Untersuchung der chemischen Bestandteile der Schilddrüse des Menschen und des Rindes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 1.

4) F. Gourlay, Ueber die Proteïnstoffe der Thyreoïdea und der Milz, Journ. of Physiology, Bd. 16, 1894, S. 23.

5) Vgl. hierüber Bubnow, a. a. O., S. 32—35 sowie R. Mascatelli, ebendas., Bd. 12, 1888, S. 416.

hat man darin neben viel Eiweißstoffen auch eine Mukoïdsubstanz[1]) und große Mengen von Cholestearin gefunden.

Die Nebennieren.

Womöglich noch dunkler als die physiologischen Funktionen der Schilddrüse sind diejenigen der Nebennieren, welche anatomisch ziemlich komplizierte Verhältnisse darbieten. Eine kompakte Masse epithelartiger Zellen umgiebt als „Rindensubstanz" das als „Mark" bezeichnete Innere der Drüse. Letzteres besteht aus einem bindegewebigen Gerüst, in welchem zahlreiche, durch große Zellen verbundene Nervenfasern verlaufen und in dessen Maschenräumen zu Gruppen angeordnete Epithelzellen liegen. Hiernach dürfte das Organ in gewisser Beziehung morphologisch einem Ganglion vergleichbar sein. Thatsächlich steht auch hiermit der Befund im Einklang, daß Reizung der Nebennieren die Darmperistaltik hemmt[2]).

Die Exstirpation beider Nebennieren bei Tieren ist zuerst von Brown-Séquard[3]) und auch in neuerer Zeit von anderen Autoren mit antiseptischen Vorsichtsmaßregeln ausgeführt worden. Die Tiere gehen hiernach auffallend schnell unter allgemeinen Lähmungserscheinungen zu Grunde, so daß man alle Ursache hat, die Nebennieren als lebenswichtige Organe anzusprechen. Durch Injektion des wäßrigen Drüsenextraktes dieser Gebilde soll sich das Leben der operierten Tiere verlängern lassen[4]).

In der menschlichen Pathologie wird eine Erkrankung der Nebennieren bei Morbus Addisonii (Addison 1855) wohl regelmäßig beobachtet, jener tödlich verlaufenden Krankheit, welche mit einer tiefen Broncefärbung der Haut einhergeht. Deshalb hat man die Regulation der Hautpigmentierung als eine der Funktionen dieser Organe betrachtet.

Vielleicht ist hiermit die Thatsache in Verbindung zu bringen, daß sich in den Nebennieren, und zwar in der Intercellularflüssigkeit der Marksubstanz, ein eigentümliches Chromogen vorfindet[5]). Dasselbe liefert beim Stehen des wäßrigen Auszuges an der Luft allmählich einen wasserlöslichen, karminroten Farbstoff. Derselbe entsteht dagegen augenblicklich beim Zusatz von oxydierenden Agentien, wie Chlor-, Brom- oder Jodwasser. Extrahiert man die Marksubstanz der Nebennieren mit sehr verdünnter Salzsäure, so bildet sich ein

1) Vgl. L. Liebermann, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., 1874, S. 436.

2) C. Jacobj, Beiträge zur physiologischen und pharmakologischen Kenntnis der Darmbewegungen, mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung der Nebennieren zu denselben, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 29, 1891, S. 171.

3) Brown-Séquard, Compt. rend., 1857, II, S. 1036. Vergl. auch G. Tizzoni, Arch. ital. de biologie, Bd. 10, 1888, S. 372. Abelous u. Langlois, Compt. rend. soc. biol., Bd. 44, 1892, S. 165 u. 388. Vergl. hiergegen die Angaben von Pál, Wiener klin. Wochenschr., 1894, S. 899.

4) Brown-Séquard, Compt. rend. soc. biol., Bd. 44, 1892, S. 410.

5) Cloëz u. Vulpian, Compt. rend., 1857, II, S. 10. W. Krukenberg, Die farbigen Derivate der Nebennierenchromogene, Virchow's Arch., Bd. 101, 1885, S. 542. Hier findet sich die übrige Litteratur.

violettroter Niederschlag beim Uebersättigen der Flüssigkeit mit Ammoniak, was auf eine basische Natur des Pigmentes hindeutet. In Alkohol, Aether und Chloroform ist der Farbstoff unlöslich. Ein Spektrum zeigen seine wäßrigen Lösungen nicht.

Ferner finden sich in den Nebennieren neben nicht näher bestimmten Eiweißstoffen und Kollagen große Mengen von intensiv gelb gefärbten Fetten. Von Salzen soll besonders Chlorkalium reichlich vorhanden sein [1]). Außerdem hat MANASSE [2]) aus dem alkoholischen Extrakt eine jekorinartige Substanz gewonnen, welche beim Kochen mit Barytwasser in Fettsäuren, Neurin, Glycerinphosphorsäure und Traubenzucker zerfällt, aber dennoch in ihren Eigenschaften vom Jekorin in mancher Beziehung abweicht, namentlich nicht direkt alkalische Kupferlösung reduziert. Endlich sind in der Nebennierensubstanz nachgewiesen: Lecithine, Inosit [3]) und merkwürdigerweise Brenzkatechin [4]).

Die älteren Behauptungen, daß Gallensäuren sowie Harnbestandteile, namentlich Hippursäure und Benzoësäure in den Nebennieren zu finden seien, sind durch neuere Untersuchungen endgiltig widerlegt worden [5]). Diese Stoffe gelangen nämlich, wenn sie daselbst gefunden werden, erst nach dem Tode durch Imbibition aus der benachbarten Gallenblase und Niere in das Gewebe der Nebennieren.

Spritzt man gesunden Tieren wäßrige Extrakte der Nebennierensubstanz ins Blut, so sollen dieselben unter Lähmungserscheinungen sterben. Nach MARINO-ZUCO [6]) ist die Ursache dieser Vergiftung das in der Flüssigkeit vorhandene glycerinphosphorsaure Neurin, welches sich aber vielleicht erst bei der Darstellung der Extrakte durch eine Zersetzung von Lecithinen bezw. von nicht giftigem Cholin bilden dürfte.

Die Nieren.

Die ausgespülte Nierensubstanz, welche beim Menschen 82—83 Proz. Wasser enthält, soll im frischen Zustande alkalisch reagieren, um bald infolge von Milchsäurebildung saure Reaktion anzunehmen [7]).

---

1) CLOËZ u. VULPIAN, a. a. O.

2) P. MANASSE, Ueber zuckerabspaltende, phosphorhaltige Körper in Leber und Nebenniere, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 485 u. ff.

3) KÜLZ, Sitzungsber. d. Marburger Ges. zu Bef. d. ges. Naturwiss., 1876, No. 4.

4) KRUKENBERG, a. a. O., sowie H. BRUNNER, Chem. Centralbl., 1892, I, S. 758.

5) E. STADELMANN u. K. BEIER, Ueber das Vorkommen von Gallensäuren, Hippursäure und Benzoësäure in den Nebennieren, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 380.

6) F. MARINO-ZUCO, Chemische Untersuchungen über die Nebennieren, Arch. d. biol. ital., Bd. 10, 1888, S. 325. GUARNIERI u. MARINO-ZUCO, Experimentelle Untersuchungen über die giftige Wirkung des Wasserauszuges der Nebennieren, ebendas., S. 334. Vgl. auch die neueren Publikationen von N. CYBULSKI, Ref. im Centralbl. f. Physiol., Bd. 9, 1895, S. 172.

7) HALLIBURTON, Die Proteïnstoffe der Nieren- und Leberzellen, Journ. of Physiol., Bd. 13, 1893, S. 806.

Ueber die Bestandteile der Nieren ist etwas Besonderes nicht zu bemerken, da sie von den Bestandteilen der übrigen zellreichen Organe kaum abweichen. Allenfalls wäre das Vorkommen des Inosits im Nierengewebe zu erwähnen, welchem in der Niere der Rochen und Haifische der Scyllit entspricht [1]).

Von Proteïnstoffen hat man aus der Niere isoliert [2]): ein bei 52° C koagulierendes Globulin und ein bei 63° C gerinnendes Nukleoalbumin. Serumalbumin soll das völlig von Lymphe befreite Nierengewebe nicht enthalten. Dagegen finden sich in demselben Spuren von Mucin, offenbar aus dem interstitiellen Bindegewebe stammend.

Speicheldrüsen und Pankreas.

In den Speicheldrüsen finden sich verschiedene Eiweißstoffe, besonders auch ein Nukleoalbumin [3]), Ptyalinogen und die gewöhnlichen Mineralsalze. Ferner enthalten die schleimführenden Gl. sublingualis und submaxillaris auch Mucin. Bringt man diese Drüsen durch wiederholte Reizung zur Sekretion, so verlieren sie allmählich ihr gesamtes Mucin, welches erst in der folgenden Ruheperiode neu gebildet wird [4]).

Das Pankreas enthält viel Eiweißstoffe, Nukleoalbumine und die 3 Zymogene des Trypsins, Ptyalins und Steapsins. Ferner sind in den Extrakten dieses Organs Leucin, Tyrosin, sämtliche Nukleïnbasen, sowie freie Fettsäuren gefunden worden. Doch scheint es fraglich, inwieweit die letzteren Stoffe in dem Organ präformiert sind. Vielmehr liegt die Annahme nahe, daß dieselben erst durch die verdauende Wirkung der Pankreasenzyme aus den genuïnen Eiweißstoffen, Nukleoalbuminen [5]) und Fetten entstanden sind. Endlich hat man auch in der Drüse Inosit und Fleischmilchsäure nachgewiesen.

Wenn man die zerkleinerte und vorher rein präparierte Pankreasdrüse vom Rind in Wasser kocht, so erhält man leicht ein ganz klares, blaßgelb gefärbtes Filtrat, in dem ein vorsichtiger Zusatz von verdünnter Salz- oder Essigsäure einen reichlichen, feinflockigen Niederschlag bewirkt. Durch wiederholtes Auflösen in Wasser mit Hilfe von möglichst wenig Alkali und Wiederausfällen mit einer Säure kann dieser Niederschlag gereinigt werden. Er besteht aus einem hoch zusammengesetzten Proteïde, welches sich aus Eiweiß, einem Kernnukleïn und einem Kohlehydrat zusammensetzt und daher als ein Nukleoglykoproteïd zu bezeichnen ist [6]). Beim Kochen mit Salzsäure liefert die Substanz unter anderem viel Nukleïnbasen, besonders Guanin,

---

1) Frerichs u. Städeler, Mitteil. der Züricher naturforsch. Ges., 1855.

2) Vgl. besonders die neueren Arbeiten von Lönnberg, Beiträge zur Kenntnis der Eiweißkörper der Nieren etc., Skand. Arch., Bd. 3, 1892, S. 1, sowie Halliburton, a. a. O.

3) Vgl. Hammarsten, Ueber das Mucin der Submaxillardrüse, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 174 u. ff.

4) Heidenhain, Hermann's Handb. d. Physiol., Bd. 5, I, 1880.

5) Vgl. besonders M. Nencki, Zur Kenntnis der pankreatischen Verdauungsprodukte des Eiweißes, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 28, 1895, S. 562—563.

6) Vgl. O. Hammarsten, Zur Kenntnis der Nukleoproteïde, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 20—33.

sowie eine Pentaglykose[1]). Löst man dagegen die Verbindung in verdünnter Salzsäure und giebt Pepsin hinzu, so scheidet sich allmählich ein sehr phosphorreiches Nukleïn ab.

Das Nukleoglykoproteïd der Pankreasdrüse enthält etwa 43 Proz. C, 5 Proz. H, 17 Proz. N, 0,7 Proz. S und 4,5 Proz. P. Außerdem ist es stark eisenhaltig. Uebrigens kommt es in der Drüse nicht präformiert vor, sondern entsteht vielmehr erst beim Sieden des Organs mit Wasser durch Zersetzung eines anderen, noch weit mehr komplizierten Nukleoglykoproteïdes. Dieses letztere spaltet sich beim Kochen in koagulierendes Eiweiß und in das beschriebene einfachere Nukleoglykoproteïd, welches als Alkaliverbindung in dem Filtrat gelöst bleibt, um daraus durch Zusatz von Säure gefällt zu werden.

Die Milchdrüsen.

Die Zellen dieser Drüsen enthalten neben den gewöhnlichen Komponenten des Protoplasmas vorwiegend ein Nukleoglykoproteïd[2]), welches wahrscheinlich mit der specifischen Funktion des Organs in Beziehung steht, indem daraus einerseits das Kaseïn und andererseits der Milchzucker sich bilden kann.

Die fragliche Substanz geht beim Digerieren der gehörig ausgewaschenen Milchdrüse mit sehr verdünntem Alkali neben echten Eiweißstoffen in Lösung und bildet dann eine zähe, fadenziehende Flüssigkeit, aus welcher das Nukleoglykoproteïd durch verdünnte Essigsäure wieder gefällt wird. Es liefert beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren neben Eiweiß und Phosphorsäure eine reduzierende Substanz. Bei der Magenverdauung entsteht daraus ein Paranukleïn.

Ganz ähnlich, wie dies bei der Pankreasdrüse geschildert wurde, scheint auch das Nukleoglykoproteïd der Milchdrüse beim Kochen des frischen Organs mit Wasser unter Abspaltung von koagulierendem Eiweiß in ein weniger hoch zusammengesetztes Nukleoglykoproteïd zu zerfallen, welches in das siedende Wasser übergeht, um daraus durch Zusatz von wenig Säure gefällt zu werden.

Erwärmt man die zerkleinerte und in physiologischer Kochsalzlösung zerriebene frische Milchdrüse einige Zeit bei Körpertemperatur, so bildet sich durch einen anscheinend vom Drüsenprotoplasma eingeleiteten Spaltungsprozeß Milchzucker. Doch scheint vorher ein anderes, mit Glykogen nicht identisches kolloïdes Kohlehydrat zu entstehen[3]).

Pathologisch finden sich bisweilen in der Milchdrüse vorwiegend mit Fett erfüllte Balggeschwülste. Diese „Buttercysten“ genannten

---

1) Vgl. hierüber auch E. Salkowski, Ueber die Pentosurie etc., Berliner klin. Wochenschr., 1895, No. 17, Sep. S. 8—11.

2) Hammarsten, a. a. O. S. 19 u. 32. Vgl. ferner die älteren Untersuchungen von Bert, Gaz. hebdom., 1879, No. 2.

3) Vgl. H. Thierfelder, Zur Physiologie der Milchbildung, Pflüger's Arch., Bd. 32, 1883, S. 619. Nach Landwehr dürfte dasselbe mit dem tierischen Gummi identisch sein (vgl. Pflüger's Arch., Bd. 40, 1887, S. 21 u. ff.).

Gebilde enthalten außerdem meist auch die übrigen Milchbestandteile, nämlich etwas Kaseïn, Albumin und Milchzucker [1]).

Bei gewissen niederen Tieren finden sich drüsige Organe, welche bekannte Farbstoffe liefern und daher hier erwähnt werden sollen.

So besitzen viele Cephalopoden einen als Exkretionsorgan zu betrachtenden birnförmigen Sack (Tintenbeutel), dessen stielförmiger Ausführgang neben dem After nach außen mündet. Das Organ birgt eine intensiv braunschwarz gefärbte Flüssigkeit, welche willkürlich entleert werden kann und dann den Tieren zu einem Schutzmittel wird, indem sie dieselben in eine dunkle Wolke einhüllt.

Der betreffende Farbstoff, die sogenannte Sepia, ist stickstoff- und schwefelhaltig und scheint zu den Melaninen zu gehören [2]). Das Pigment bildet etwa 80 Proz. von dem völlig eingetrockneten Sekret. Außerdem enthält die gefärbte Flüssigkeit der Tintenfische noch eine schleimartige Substanz und beträchtliche Mengen von Mineralsalzen.

In ähnlicher Weise besitzen einige Schnecken, nämlich gewisse Murex- und Purpura-Arten, in der Decke der Atemhöhle zwischen Kiemen und Mastdarm die sogenannte Purpurdrüse, eine weißlichgelbe Drüsenmasse, aus welcher sich eine farblose Flüssigkeit entleert. Diese enthält ein Chromogen, das in wäßriger Lösung durch die Einwirkung des Sonnenlichtes sehr schnell in ein prachtvoll rotviolettes Pigment, den „echten Purpur", übergeführt wird. Derselbe war besonders im Altertum wegen seiner Beständigkeit sehr geschätzt.

Die Weibchen einiger Arten von Schildläusen, namentlich die in Ost- und Westindien gezüchteten Coccus cacti coccionelliferi, scheiden aus gewissen Organen eine purpurrot gefärbte Flüssigkeit ab, welche als „Cochenille" oder, zu einer Malerfarbe präpariert, als „Karmin" in den Handel kommt. Der betreffende, nach einem ziemlich komplizierten Reinigungsverfahren aus absolutem Alkohol in roten Prismen krystallisierende Farbstoff ist die Karminsäure (Methyldioxynaphtochinon) [3]), von der Zusammensetzung $C_{11}H_{12}O_6 + 2H_2O$, deren Ammoniaksalz besonders prachtvoll gefärbt erscheint und ein dem Blutfarbstoff ähnliches Spektrum besitzt. Durch Kochen mit Salpetersäure erhält man daraus Trinitrooxytoluylsäure (Nitrococcussäure) $C(NO_2)_3 . OH . CH_3 . COOH$. Außer der Karminsäure findet sich in der Cochenille noch Tyrosin und eine zuckerähnliche Substanz.

---

1) Vgl. A. Smita, Chemische Untersuchung des Inhaltes einer Buttercyste, Wiener klin. Wochenschr., 1890, No. 29.

2) Vgl. Hosaeus, Arch. de Pharm., Bd. 120, 1861, S. 27, sowie Schwarzenbach, Jahresber. über die Fortschritte der Chemie, 1862, S. 539. Vgl. ferner Nencki u. Sieber, Weitere Beiträge zur Kenntnis der tierischen Melanine, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 24, 1887, S. 17.

3) W. v. Miller u. G. Rohde, Zur Kenntnis des Cochenillefarbstoffs, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 26, 1893, S. 2647. E. Schunck u. L. Marchlewski, Zur Kenntnis der Karminsäure, ebendas., Bd. 27, 1894, No. 16, S. 2979.

Sechster Abschnitt.

Eier und Sperma.

Die Eier des Menschen und der höheren Säugetiere sind wegen ihrer winzigen Kleinheit bisher nicht Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Die einzigen Säuger, welche ziemlich große Eier produzieren, sind die in Australien und Neuholland lebenden Kloakentiere (Monotremata). Diese lassen ihre Eier, wie erst im letzten Jahrzehnt entdeckt worden ist, aus dem Uterus in den Hautbeutel gelangen, um sie daselbst auszubrüten. Indessen bilden auch die Eier der monotremen Säugetiere im extrauterinen Zustande einen äußerst seltenen Fund und sind deshalb noch kaum analysiert worden.

Viel leichter lassen sich die verhältnismäßig großen Eier der Reptilien, Amphibien, Fische und besonders der Vögel beschaffen, von denen speciell die Hühnereier in ihrer Zusammensetzung genügend bekannt sind.

Alle Eier der Wirbeltiere sind von einer Schalenhaut umgeben, welche bei den verschiedenen Species in ihrem Verhalten wechselt, meist aber aus Keratin besteht. Einige Eihäute nähern sich in ihren Eigenschaften dem Elastin, ohne indessen jemals, wie es scheint, alle Eigenschaften dieser Albuminoïdgruppe ausnahmslos zu besitzen. Mucin ist bisher nur als Hülle der Froscheier gefunden worden [1]).

Aus einem typischen Keratin besteht die Eischalenhaut der Hühner [2]) und vermutlich der Vögel überhaupt, sowie der Eier von Scyllium stellare [3]). Auch bei anderen Selachiern sind die Eischalen keratinöser Natur, so bei Raja quadrimaculata [4]), bei Myliobatis

---

1) Giacosa, Studien über die chemische Zusammensetzung des Eies und seiner Hüllen beim Frosch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 40. Wolfenden, Journ. of Physiology, Bd. 5, 1884, S. 91.

2) O. Hammarsten und V. Lindwall, Ueber die Schalenhaut des Hühnereies, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 11, 1881, S. 38. Vergl. auch W. Krukenberg, Vergleichend-physiologische Studien, II, 1. Abteil., 1882, S. 66.

3) W. Krukenberg, a. a. O.

4) L. Schenk, Die Eier von Raja quadrimaculata, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 68, I, 1874, S. 363.

aquila[1]) und, wie ich hinzufügen kann, bei Pristiunis melanostomus. Dasselbe ist nach meinen Befunden der Fall bei gewissen Sauriern und Hydrosauriern, nämlich bei Calotes jubatus, Ptychozoon homalocephalus und Crocodilus biporcatus. Dagegen weicht die Eischale eines Kloakentieres, nämlich der Echidna aculeata[2]), in ihrem Verhalten insofern von den echten Keratinen ab, als sie vom Magensaft, wenn auch ungemein schwer, so doch verdaut wird.

Dem Elastin steht in ihren Eigenschaften die Schalenhaut von Tropidonotus natrix[3]) sehr nahe, welcher sich nach den Befunden von KRUKENBERG[4]) die Eihaut von Mustelus laevis anschließen dürfte.

Viele der angeführten Schalenhäute sind mit qualitativ und quantitativ wechselnden Mengen von Mineralsalzen imprägniert, besonders lassen sich darin Calcium, Magnesium, Kohlensäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, aber auch Spuren von Eisen und Kieselsäure nachweisen[5]).

Bei den Vögeln sowie bei einigen Sauriern und Hydrosauriern wird die organische Grundsubstanz der Eischalen vollkommen von Kalksalzen überkleidet. Die Analysen derselben haben im allgemeinen ergeben[6]), daß die Eischalen neben 3—6 Proz. organischer Substanz über 90 Proz. Calciumkarbonat enthalten. Auch wurde in den meisten Fällen etwas Magnesiumkarbonat und Calciumphosphat gefunden, welche sich auf den Rest in etwa gleichen Mengen verteilen. Doch können die Magnesia und die Phosphorsäure auch fehlen und ist dann meist der kohlensaure Kalk entsprechend vermehrt. Es scheint, daß die Art der Nahrung einen gewissen Einfluß auf die Zusammensetzung der Eischalensalze besitzt.

Bei den Wirbellosen bestehen die Eihüllen wohl vorwiegend aus Chitin oder Skeletinen. Daß aber auch bei ihnen keratinöse Eischalen vorkommen, haben die Befunde von KRUKENBERG und W. ENGEL an Murex[7]) wahrscheinlich gemacht.

---

1) W. KRUKENBERG, Ueber die Verschiedenartigkeit des organischen Substrats der Eischalen von Wirbeltieren, Vergleichend-physiologische Studien, II, 1. Abteil., 1882, S. 62—68.

2) Vergl. R. NEUMEISTER, Ueber die Eischalenhäute von Echidna aculeata (E. hystrix) und der Wirbeltiere im allgemeinen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1895, S. 413. Hier findet sich die übrige Litteratur über die Eischalen.

3) HILGER, Ueber die chemischen Bestandteile des Reptilieneies, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 6, 1873, S. 165. W. ENGEL, Beiträge zur Kenntnis der organischen Grundsubstanz der Schalen von Reptilieneiern, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 378.

4) W. KRUKENBERG, Ueber die chemische Beschaffenheit der Eischale von Mustelus laevis und Tropidonotus natrix, Vergleichend-physiologische Studien, II, 2. Abteil., 1882, S. 91.

5) Vergl. R. NEUMEISTER, a. a. O. S. 418—420.

6) Vergl. W. WICKE u. BRUMMERSTÄDT, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 95, 1855, S. 376. W. WICKE, ebendas., Bd. 97, 1856, S. 360 und B. WICKE, ebendas., Bd. 125, 1863, S. 78. R. NEUMEISTER, a. a. O. S. 420.

7) Vergl. W. KRUKENBERG, Fortgesetzte Untersuchungen über die Skeletine, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 246 und W. ENGEL, a. a. O. sowie besonders auch Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1891, S. 345.

Die Pigmente, welche die verschiedenen Färbungen der Vogeleierschalen bedingen, scheinen Derivate des Blutfarbstoffs zu sein [1]. So wird die Färbung der blauen bis grünen Schalen durch ein Pigment (Oocyanin) veranlaßt, welches dem Biliverdin mindestens sehr nahe steht, während aus den dunkeln und rötlichen Eierschalen (Oorhodeïn) nach dem Auflösen derselben in verdünnter Salzsäure ein Farbstoff in die Flüssigkeit übergeht, welcher sich wie Hämatoporphyrin verhält. Außer den genannten Pigmenten unterscheidet man noch das in seiner chemischen Stellung zweifelhafte grüne Oochlorin in den Eischalen der Strauße und der Kasuare, sowie das gelbe Ooxanthin in denjenigen der Krypturiden.

Die chemischen Untersuchungen über die Eisubstanzen beziehen sich ganz vorwiegend auf die Hühnereier, über welche daher zunächst berichtet werden soll.

Das Gewicht eines solchen Eies beträgt etwa 40 g, doch kommen auch Exemplare vor, welche bis zu 70 g wiegen. Hiervon macht die Eischale etwa 12 Proz. aus, so daß sich der Inhalt des Eies etwa auf 88 Proz. vom Gesamtgewichte berechnet [2].

Das schwach gelblich gefärbte Eierweiß läßt sich leicht mechanisch von dem gelben Eidotter trennen. Zur Beseitigung der feinen, gleich der Eihaut aus Keratin bestehenden Membranen, welche das Eierweiß fachwerkartig durchsetzen, preßt man dasselbe am einfachsten durch ein Leintuch, worauf man eine deutlich alkalisch reagierende Flüssigkeit erhält, welche sich ziemlich gut filtrieren läßt. Sie enthält etwa 86 Proz. Wasser, etwas über $^1/_2$ Proz. Salze, darunter viel Chlornatrium und Chlorkalium, etwas Traubenzucker [3], sehr wenig Fett, Seifen, Lecithin und Cholestearin, sowie Spuren eines Luteïn genannten Lipochroms (vgl. Teil I, S. 69), wie sich aus den Spektralerscheinungen erweisen läßt. In der Hauptsache aber besteht das Eierweiß aus Proteïnstoffen.

Diese sind: das Ovalbumin, eine eigentümliche Albuminsubstanz, welche in einer 1—3-proz. Lösung, unabhängig von einem größeren oder geringeren Salzgehalt der Flüssigkeit, schon bei etwa 56° C koaguliert. In konzentrierteren Ovalbuminlösungen dagegen nimmt man mit einer Vermehrung des Eiweißgehaltes auch ein Ansteigen der Koagulationstemperatur wahr [4]. In verdünntem schwefelsauren Ammoniak gelöst, scheidet sich das Ovalbumin in Verbindung mit Ammoniumsulfat bei langsamem Verdunsten des Lösungsmittels

1) Vergl. Sorby, Proc. Zool. Soc. London, 1875, S. 351. L. Liebermann, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 11, 1878, S. 606, sowie besonders W. Krukenberg, Die Farbstoffe der Vogeleierschalen, Verhandl. d. Physik.-mediz. Ges. zu Würzburg, Bd. 17, 1883, S. 109.

2) Vergl. J. König, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, Berlin 1893, II, S. 202.

3) Vergl. besonders E. Salkowski, Zur Chemie des Albumens des Hühnereies, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1893, No. 31. Aeltere Angaben stammen C. G. Lehmann, 1853 u. G. Meissner, 1859.

4) Corin u. Berard, Beitrag zum Studium der Albuminstoffe des Eiereiweißes, Arbeiten aus dem physiologischen Institut zu Lüttich, Bd. 2, 1888, S. 170. Vergl. auch Bondzyński u. Zoja, Ueber die fraktionierte Krystallisation des Eieralbumins, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 11.

in wohlausgebildeten Krystallen ab, welche etwa 0,55 Proz. phosphorsauren Kalk enthalten [1]). Da letzterer an und für sich unlöslich ist, scheint er an das Ovalbumin molekular gebunden zu sein. Im Gegensatz zum ungereinigten Serumalbumin wird das salzhaltige Albumin des Eierweißes durch Behandlung mit Aether allmählich koaguliert [2]).

Ferner enthält das Eierweiß mehrere Globuline, welche höchstens etwa 7 Proz. der Gesamteiweißmenge ausmachen [3]). Sie können durch Verdünnen der Eierweißlösung mit viel Wasser, ferner durch Dialyse oder durch Sättigung der Flüssigkeit mit Magnesiumsulfat nachgewiesen und isoliert werden. Zum größten Teil werden die Eierweißglobuline auch durch Kohlensäure, wenig Essigsäure oder verdünnte Salzsäure [4]) gefällt. Der eine dieser Eiweißkörper soll bei 57°, der andere bei 67° C koagulieren [5]).

Säuert man eine verdünnte Eierweißlösung gerade schwach mit Essigsäure an und bringt die eben genannten Eiweißstoffe durch Aufkochen zur Koagulation, so giebt das wäßrige Filtrat noch starke Biuretreaktion, und es läßt sich nach dem Konzentrieren des Filtrates durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat noch eine weitere Proteïnsubstanz gewinnen, welche zu den Proteïden gehört. In reinem Wasser bei jeder Temperatur leicht löslich, verhält sich dieser Körper gegen Salpetersäure und Kochsalz, Ferrocyankalium und Essigsäure sowie gegen alle übrigen Fällungsmittel ganz indifferent. Nur seine vollkommene Aussalzbarkeit durch Ammoniumsulfat unterscheidet ihn äußerlich von den Peptonen. Ich habe dieses Proteïd zuerst als „Pseudopepton“ beschrieben [6]). Da dasselbe beim Kochen mit verdünnten Säuren eine reduzierende Substanz abspaltet, wird es passender nach einem Vorschlage von Mörner [7]) als „Ovomukoïd“ bezeichnet.

Während das Eierweiß der Hühner und der meisten anderen Nestflüchter, mit Ausnahme der Kibitze, beim Kochen zu einer kompakten, völlig undurchsichtigen Masse erstarrt, bleibt das Weiße in den Eiern der nackt- und blindgeborenen Vögel (Schwalbe, Krähe, Hänfling, Fink, Drossel etc.) beim Sieden vollkommen durchsichtig, indem daraus eine deutlich fluorescierende Gallerte entsteht.

---

1) Vergl. F. Hofmeister, Ueber Krystallisation des Eieralbumins, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 165 und Bd. 16, 1892, S. 187. Gabriel, ebendas., Bd. 15, 1891, S. 456. Bondzyński u. Zoja, a. a. O. S. 12.

2) B. Aronstein, Ueber die Darstellung salzfreier Albuminlösungen etc., Pflüger's Arch., Bd. 8, 1874, S. 92.

3) H. Dillner, Ueber Globuline im Hühnereiweiß, Ref. in d. Jahresberichten über d. Fortschritte der Physiologie von Hofmann u. Schwalbe, Bd. 14, 1885, S. 374.

4) Vergl. E. Schütz, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 581 u. 582.

5) Corin u. Berard, a. a. O.

6) Vergl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 369—373. E. Salkowski, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1893, No. 31 u. 43.

7) Th. Mörner, Ueber eine im Hühnereiweiß in reichlicher Menge vorkommende Mukoïdsubstanz, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1893, S. 525.

Indessen unterscheidet sich dieses durchsichtige Eierweiß der Nesthocker, welches von TARCHANOFF[1]) als „Tataeiweiß“ bezeichnet wird, prinzipiell nicht von dem der übrigen Vögel. Seine eigentümliche Gerinnungsweise ist wahrscheinlich nur auf einen besonderen Reichtum an basischen Salzen zurückzuführen, so daß sich beim Kochen gallertig erstarrendes Alkalialbuminat bildet. Legt man Hühnereier 2—3 Tage lang in 10-proz. Kalilauge, so diffundiert etwas Alkali in das Eierweiß hinein, und man erhält dann beim Sieden der Eier künstliches „Tataeiweiß“, welches mit dem natürlichen der Nesthocker die größte Aehnlichkeit besitzt.

Der gelbe, kaum 6 Proz. Wasser[2]) enthaltende Eidotter der Hühner ist von einer äußerst dünnen Haut umgeben, welche in Magensaft ganz unverdaulich ist. Auch im übrigen verhält sich die Membran wie die Eischalenhaut und wie die feinen, das Eierweiß durchsetzenden Häute. Doch weicht das Dotterhäutchen von diesen keratinösen Gebilden darin ab, daß es durch Pankreassaft allmählich gelöst wird[3]).

Der Dotter bildet eine schwach alkalisch reagierende, in Wasser nur sehr unvollkommen lösliche Emulsion. Beim Schütteln derselben mit Aether entsteht leicht eine gelbe Lösung, welche reichliche Mengen von Fetten, Lecithinen, Cholestearin und das Pigment aufnimmt, während vorwiegend eiweißartige Stoffe im Rückstande bleiben, welche nach wiederholtem Ausziehen mit Aether vollkommen farblos werden. Sie lösen sich in 10 Proz. Kochsalz, um beim Verdünnen mit Wasser wieder gefällt zu werden.

Die wäßrige, beim Erwärmen koagulierende Lösung der Proteïnsubstanzen enthält auch etwas Traubenzucker und anorganische Salze, nämlich Chloride, Magnesia- und Kalksalze sowie etwas Kieselsäure, während anorganische Phosphorsäure und Schwefelsäure fehlen[4]). Die Gesamtheit der Mineralsalze beträgt etwas über 1 Proz. vom Gewicht des frischen Dotters. Namentlich aber findet sich in der wäßrigen Flüssigkeit neben einfachen Eiweißstoffen, besonders Vitellinen, die lockere Verbindung eines Lecithins mit Eiweiß (vergl. Teil I, S. 34 u. 71). Dieses „Lecithalbumin“ giebt beim Erwärmen mit Alkohol unter Abspaltung von koagulierendem Eiweiß das Lecithin an den heißen Weingeist ab. Mehrfach wurde endlich schon das Hämatogen des Vogeleidotters erwähnt, aus welchem sich bei der Bebrütung das Hämoglobin des jungen Vogels bildet (vergl. Teil I, S. 41, 311 u. ff.). Dieses eisenhaltige Nukleïn ist gleich dem eben erwähnten Lecithin im Dotter an einen vitellinartigen Eiweißkörper

---

1) TARCHANOFF, Ueber die Verschiedenheiten des Eiereiweißes bei befiedert geborenen (Nestflüchtern) und bei nackt geborenen (Nesthockern) Vögeln, Pflüger's Arch., Bd. 31, 1883, S. 368. „Ueber Hühnereier mit durchsichtigem Eiweiß“, ebendas., Bd. 39, 1886, S. 476. „Weitere Beiträge zur Frage von den Verschiedenheiten zwischen dem Eiweiße der Nesthocker und Nestflüchter“, ebendas., S. 485.

2) J. KÖNIG, a. a. O.

3) Vgl. R. NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1895, Anm. S. 416.

4) Vgl. L. LIEBERMANN, Embryochemische Untersuchungen, Pflüger's Arch., Bd. 43, 1888, S. 71 u. ff.

gebunden und infolgedessen wie das Lecithalbumin in dem salzhaltigen Wasser löslich. Giebt man aber verdünnte Salzsäure und Pepsin zu dieser Flüssigkeit, so wird die nukleoalbuminartige Verbindung unter Abspaltung des sich ausscheidenden Hämatogens zerlegt.

Ganz ähnliche Eiweißverbindungen wie der Dotter des Hühnereies scheinen die Eier der Knochenfische zu enthalten. Wenn man z. B. den Rogen des Karpfens, namentlich während der Laichzeit, mit Wasser und Sand zerreibt, so erhält man eine stark opalisierende, eiweißhaltige, in der Hitze gerinnbare Lösung, welche zur Entfernung der Fette im Scheidetrichter einige Male leicht umgeschüttelt werden kann. Die nach mehrstündigem Stehen klar gewordene untere wäßrige Schicht giebt dann nach dem Filtrieren beim Eintropfen in destilliertes Wasser eine wolkige Fällung, die sich beim nachfolgenden Einleiten von Kohlensäure bald zu einem flockigen Niederschlag gestaltet. Derselbe giebt sämtliche Farbenreaktionen der Eiweißkörper und löst sich in verdünnten Alkalien, Säuren und Neutralsalzen. Man hat dieses phosphor- und eisenhaltige Präparat als „Ichthulin“ bezeichnet [1]). Indessen ist dasselbe offenbar keine einheitliche Substanz; vielmehr handelt es sich, wie im Dotter des Hühnereies, im wesentlichen um Eiweiß(Vitellin-)Verbindungen einerseits mit einem eisenhaltigen Nukleïn und andererseits mit einem Lecithin. Denn setzt man das in verdünnter Salzsäure gelöste „Ichthulin“ der Magenverdauung aus, so scheidet sich allmählich ein eisenhaltiges Paranukleïn aus, während zugleich ein lecithinartiger Körper abgespalten wird, dessen Komponenten nach dem Abfiltrieren der sauren Verdauungsflüssigkeit sich durch Alkohol-Aether aus dem Rückstand extrahieren lassen. Kocht man ferner das durch die Magenverdauung aus dem Ichthulin gewonnene Paranukleïn mit verdünnten Mineralsäuren, so erhält man als Zersetzungsprodukte desselben neben Phosphorsäure auch Traubenzucker, so daß man allen Grund hat, das Ichthulin als ein Gemenge von Lecithalbuminen mit einem Nukleoglykoproteïd zu betrachten, welch letzteres sich aus Eiweiß und einem eisenhaltigen Glykoparanukleïn zusammensetzt.

Ob die als „Dotterplättchen“ (vgl. Teil I, S. 34) beschriebenen Eiweißkrystalle in den Eiern der Fische und Amphibien aus reinem Vitellin oder aus den eben besprochenen Verbindungen dieses Eiweißkörpers mit Lecithinen oder Nukleïnen bestehen, ist nicht bekannt.

Das gelbe Lipochrom im Dotter der Hühnereier (Luteïn) [2]) läßt sich leicht nach der früher mitgeteilten Methode (vgl. Teil I, S. 69) durch Verseifung des Dotters mit alkoholischer Kalilauge, Fällung der gebildeten Seifen mit Calciumchlorid und Extrahieren mit Petroläther gewinnen. Da das von Fetten befreite Pigment sehr lichtempfindlich ist, müssen die gesamten Operationen bei Ausschluß des direkten Tageslichtes vorgenommen werden. Nach den Befunden

---

1) Vgl. M. Gobley, Journ. de Pharm. et de Chim., Bd. 17, 1850, S. 401. A. Valenciennes u. Frémy, Compt. rend., Bd. 38, 1854, S. 471. G. Walter, Zur Kenntnis des Ichthulins und seiner Spaltungsprodukte, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 477.

2) Vgl. Holm und Städeler, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 100, 1867, S. 142. Thudichum, Ueber das Luteïn, Centralbl. f. d. med. Wissensch., Bd. 7, 1869, S. 1.

von MALY[1]) enthält der Eidotter von Maja squinado, einer Seekrabbe, außer dem gelben Lipochrom (Vitellolutein) auch einen roten Fettfarbstoff, der als „Vitellorubin“ bezeichnet wird.

Nach der Befruchtung des Eies beginnen entweder im Uterus oder außerhalb desselben unter dem Einfluß der Bruttemperatur jene mannigfaltigen, von komplizierten morphologischen Veränderungen begleiteten synthetischen Vorgänge und Umsetzungen der verschiedenen Eistoffe, welche schließlich zur Bildung des jungen Tieres führen. Daß während dieser Zeit auch bei den außerhalb des Uterus zur Entwicklung gelangenden Eiern ein reger respiratorischer Gaswechsel auf dem Wege der Diffusion durch die Eischale hindurch stattfindet, ist wiederholt nachgewiesen worden[2]).

Dieser Gasaustausch ist anfangs nur ein sehr geringer, er steigert sich aber allmählich mit dem Fortschreiten der Bebrütung. Während in dieser Zeit die Vogeleier schon gegen ein geringes Absinken der äußeren Temperatur von der Körperwärme ziemlich empfindlich sind, ist dies bei niederen Tieren, deren Eier an geschützten und möglichst warmen Orten abgesetzt werden und die Fähigkeit der spontanen Entwickelung besitzen, viel weniger der Fall. Hier hat sich feststellen lassen[3]), daß die respiratorische Thätigkeit der Eier mit der äußeren Temperatur parallel geht. Bei 0° hört die Atmung und somit wohl auch die Entwicklung des Embryos vollkommen auf, ohne daß hierdurch die Lebensfähigkeit der Eier Einbuße erleidet. Ebenso wie durch Abkühlung, läßt sich durch eine langsame Eintrocknung der Eier in wasserfreier Luft ihre Respiration vorübergehend vollkommen unterbrechen, welche dann nach der Zufuhr von Feuchtigkeit und Wärme bald wieder erwacht (vergl. Teil I, S. 111). Dagegen wird durch einen längeren Einschluß der Eier in einen kleinen, entsprechend erwärmten, luftdichten Raum ihre Lebensfähigkeit zerstört, indem offenbar durch Ansammlung von Kohlensäure und Sauerstoffmangel Asphyxie eintritt.

An Vogeleiern hat sich ferner feststellen lassen[4]), daß im Verlaufe der Bebrütung das Gewicht der Trockensubstanz des gesamten Eiinhaltes, trotz der nachweisbaren Aufnahme von Sauerstoff, bedeutend abnimmt. Und zwar beteiligen sich an diesem Verlust in erster Linie die Fette, aber auch die Eiweißstoffe. Sie werden zum Teil offenbar zu Wasser und Kohlensäure verbrannt, welch letztere aus dem Ei diffundiert. Die Eischalen bleiben in ihrer Masse während der Entwicklung des jungen Tieres vollkommen unverändert. Hieraus folgt, daß der Eiinhalt die zum Aufbau des Embryos nötigen Mineralstoffe in genügender Menge enthält.

---

1) R. MALY, Ueber die Dotterpigmente, Monatshefte f. Chem., Bd. 2, 1881, S. 351.

2) Vgl. BAUMGÄRTNER, Der Atmungsprozeß im Ei, Freiburg 1861. R. POTT, Pflüger's Arch., Bd. 27, 1882, S. 320 u. Bd. 31, 1883, S. 286. S. HÜFNER, Du Bois' Arch., 1892, S. 467. Ueber die Atmung der im Uterus sich entwickelnden Eier vergl. Teil I, S. 12.

3) Vgl. LUCIANI u. PIUTTI, Ueber die respiratorischen Erscheinungen an den Eiern von Bombyx mori, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 18, 1888, S. 244.

4) Vgl. LEO LIEBERMANN, Embryochemische Untersuchungen, Pflüger's Arch., Bd. 43, 1888, S. 71 u. ff.

Nur ganz wenige der im bebrüteten Ei sich abspielenden Synthesen haben sich bisher verfolgen lassen. Erwähnt wurde indessen schon die Bildung von Kernnukleïnen aus den viel einfacher zusammengesetzten Paranukleïnen (vgl. Teil I, S. 294—295), sowie der Uebergang des Hämatogens in Blutfarbstoff (vgl. Teil I, S. 311). Die Behauptung [1]), daß die Umformung von Proteïnstoffen im bebrüteten Ei unter einer intermediären Peptonbildung zustande komme, ist durchaus unbegründet [2]).

In den sich entwickelnden Eiern der placentaren Säuger schwimmt der Embryo am Nabelstrange in einer unmittelbar vom Amnion gebildeten Blase, die mit dem sogenannten Frucht- oder Amnionwasser erfüllt ist. Dieses mischt sich beim Menschen infolge der anatomischen Verhältnisse allmählich mit dem Inhalt der Allantoïsblase, während beide Flüssigkeiten beim Rinde dauernd getrennt bleiben und daher isoliert untersucht werden können [3]).

Das Amnionwasser ist ein gewöhnliches, etwa 2 Proz. fette Stoffe enthaltendes Bluttranssudat, in welchem reichlich abgestoßene Zellen, Fetttropfen und Lanugohaare suspendiert sind. Es wird ab und zu vom Fötus verschluckt, was aus seinem Vorhandensein im embryonalen Magen sowie aus der Gegenwart von Lanugohaaren im Meconium hervorgeht. Indessen kommt dem eiweißarmen Fruchtwasser eine Bedeutung für die Ernährung des Fötus wohl kaum zu.

Die Allantoïsflüssigkeit enthält Harnstoff, Allantoïn sowie ziemlich viel Mineralsalze und ist somit als der Urin des Fötus zu betrachten, welcher ja vom Beginn seiner Entwicklung an Harn absondert. Neben den Harnbestandteilen ist allerdings auch etwas Eiweiß (bis zu 1,3 Proz.) regelmäßig im Allantoïswasser nachweisbar.

Die Eierstöcke der Säugetiere bestehen aus dem bindegewebigen Stroma, welches in seiner Rindenschicht die Graaf'schen Follikel birgt. Letztere sind kleine, von einer Zellmembran gebildete Bläschen, deren Binnenraum mit einer Flüssigkeit gefüllt ist, während das kleine Ei auf einem Vorsprung der Follikelwand fixiert wird. An der Oberfläche des Ovariums finden sich ferner als Reste von geborstenen Eifollikeln mehr oder weniger zurückgebildete „Corpora lutea", welche im frischen Zustande etwas koaguliertes Blut enthalten, und deren Gelbfärbung durch die reichliche Gegenwart von Luteïn (vgl. Teil I, S. 68) bewirkt wird. Die Follikularflüssigkeit ist rein seröser Natur. Sie nimmt beim sogenannten Hydrops folliculorum Graafii ganz erheblich an Menge zu, ist aber auch unter diesen Umständen nur gewöhnliches Serum.

Während somit das normale Ovarium keinerlei bemerkenswerte chemische Verhältnisse darbietet, sind die unter pathologischen Verhältnissen häufig vorkommenden und bisweilen einen gewaltigen Um-

1) Vgl. W. Fischel, Ueber das Vorkommen von Peptonen in bebrüteten Hühnereiern, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 11.

2) Vgl. R. Neumeister, Zur Physiologie der Eiweißresorption etc., Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 362—373.

3) Vgl. A. Döderlein, Vergleichende Untersuchungen über Fruchtwasser und fötalen Stoffwechsel, Arch. f. Gynäkol., Bd. 37, 1890, S. 141. R. Schroeder, ebendas., Bd. 39, 1890, S. 306. Rajmund Lande, Analysen der Amnion- und Allantoïsflüssigkeiten beim Rinde, Inaug.-Dissert. Dorpat, 1892. Hier ist die gesamte ältere Litteratur zussammengestellt.

fang erreichenden Cysten des Eierstocks durch das Auftreten von Mukoïdsubstanzen ausgezeichnet, welche in den Tumoren offenbar durch eine specifische Zellthätigkeit entstehen.

Mukoïdsubstanzen sind ausschließlich in zwei Arten von Ovariengeschwülsten enthalten, nämlich in den glandulären sowie in den papillären proliferierenden Kystomen. Namentlich in den ersteren finden sich stets Mukoïde, und zwar in reichlicher Menge, während in den papillären Kystomen die in Rede stehenden Substanzen nicht regelmäßig und auch nur in geringen Quantitäten vorkommen [1]).

Die Mukoïde sind in diesen Organen in verschiedenen Formen repräsentiert. Am häufigsten findet sich das zähflüssige, leicht in Wasser lösliche Met- oder Paralbumin, welches bisweilen auch als Pseudomucin bezeichnet wird (vgl. Teil I, S. 37). Diese Substanz kommt besonders in den großen glandulären sowie in den papillären proliferierenden Kystomen vor. Weniger häufig ist ein in Wasser unlösliches, gallertiges Mukoïd, das sogenannte „Kolloïd“ [2]). Dieses erfüllt namentlich die kleinen glandulären Kystome, ist aber auch oft in den papillären Cysten neben dem Paralbumin zu finden.

In den großen glandulären Kystomen [3]) ist das Paralbumin in einem mehr oder weniger stark eiweißhaltigen Serum gelöst, welches daher eine sehr wechselnde physikalische Beschaffenheit zeigt. Meist aber ist dasselbe unverkennbar schleimig und fadenziehend. Die Flüssigkeit ist ferner durch zersetzten Blutfarbstoff gelblich bis dunkelbraun gefärbt und enthält außer reichlichen Zelltrümmern regelmäßig viel Cholestearinkrystalle. Nur in seltenen Fällen sind darin auch Fibrinflocken zu finden. Zelldetritus, Blutfarbstoff und Cholestearin mischen sich meist auch dem gallertigen Inhalt der kleinen glandulären Kystome bei.

Die papillären Kystome brauchen, wie schon angedeutet wurde, keine Mukoïdsubstanzen zu enthalten. Sie sind dann lediglich mit mehr oder weniger gefärbtem Serum erfüllt.

Eine gleiche Beschaffenheit zeigen auch die vom Ligamentum latum ausgehenden Parovarialcysten. In ihnen kommen niemals Mukoïde vor. Auch der Eiweißgehalt der darin vorhandenen Flüssigkeit ist auffallend gering. HALLIBURTON [4]) fand darin nur etwa 0,1 Proz. Eiweiß.

Ganz anderer Art als die genannten Gebilde sind die ebenfalls im Ovarium vorkommenden Dermoïdcysten, deren gelblich-weißer, butterartiger Inhalt offenbar zum normalen Hauttalg in naher Beziehung steht. Der breiartigen Masse sind meist Haare und Epithelzellen ziemlich gleichmäßig beigemischt. Im übrigen findet man darin

---

1) Vgl. hierüber besonders OERUM, Chemische Studien über Ovarialcysteninhalt, Ref. in d. Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 14, 1884, S. 459. J. PFANNENSTIEL, Ueber die Pseudomucine der cystischen Ovariengeschwülste, Arch. f. Gynäk., Bd. 38, 1890, Heft 3, S. 86.

2) E. EICHWALD, Die Kolloïdentartung der Eierstöcke, Verhandl. d. Physik.-med. Ges. zu Würzburg, Bd. 5, 1864, S. 270. Eine besondere Art von Eierstock-Kolloïd hat neuerdings KATHARINA MITJUKOFF (Inaug.-Diss. Bern, 1895) als „Paramucin“ beschrieben.
auch GAUTIER, Ref. in Maly's Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 4, 1874.

3) Vgl. namentl. HAMMARSTEN, Metalbumin u. Paralbumin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 194.

4) HALLIBURTON, Journ. of Physiology, Bd. 5, 1884, S. 163.

die gewöhnlichen Fette, Natronseifen, reichliche Mengen von Cholestearin, etwas Eiweiß sowie anorganische Salze [1]).

Das Sekret der Hoden wird, auf dem natürlichen Wege entleert, mit dem Sekret der Prostata vermischt und bildet so die Samenflüssigkeit oder das Sperma. Dieses ist im frischen Zustande ein schwach alkalisch reagierendes, klebrig-zähes Liquidum von eigentümlichem Geruch, milchartigem Aussehen und hohem specifischen Gewicht, in welchem zahlreiche Formenelemente, die in lebhafter Bewegung befindlichen Spermatozoën, suspendiert sind. Man kann letztere von der Flüssigkeit durch Filtrieren trennen, wenn man das mit etwas Wasser verdünnte Sperma mittels Essigsäure deutlich sauer macht [2]).

Die Spermatozoën enthalten die gewöhnlichen Bestandteile kernreicher Zellen. Man hat darin die gewöhnlichen Eiweißstoffe des Protoplasmas, namentlich auch Nukleïn nachgewiesen. Ferner sind aus diesen Gebilden dargestellt: Nukleïnsäuren [3]), die vier bekannten Nukleïnbasen [4]), ein dem Cerebrin sehr ähnliches Cerebrosid [5]), Lecithin, Fette, Cholestearin und anorganische Salze.

Die in den Spermatozoën des Lachses vorhandene Nukleïnsäure scheint an eine Base ($C_{16}H_{32}N_9O_4$?) gebunden zu sein, welche MIESCHER [6]) als „Protamin" bezeichnet und deren Menge etwa den vierten Teil vom Trockengewicht der Spermatozoën ausmacht. Man gewinnt die Base aus den isolierten und mit heißem Alkohol erschöpften Samenfäden durch kurz dauernde Extraktion mit sehr verdünnter Salzsäure, Neutralisieren des Filtrates und Zusatz von Platinchlorid. Es bildet sich dann ein körnig-krystallinischer Niederschlag des Platindoppelsalzes vom Protamin, welches aber meist noch weiter gereinigt werden muß. Die freie Base ist mit alkalischer Reaktion in Wasser löslich, wird dagegen weder von Alkohol noch von Aether aufgenommen. Sie scheint ebensowenig wie ihre einfachen Salze zu krystallisieren. Versetzt man eine Protaminlösung mit Natronlauge, Kupfersulfat und einem Reduktionsmittel (wie etwa salzsaures Hydroxylamin), so entsteht allmählich ein farbloser Niederschlag der Kupferoxydulverbindung des Protamins. Da sich die Nukleïnbasen in gleicher Weise verhalten, ist angenommen worden, daß mit diesen Substanzen das Protamin in irgend einer Beziehung

---

1) Vgl. SOTNITSCHLEWSKY, Chemische Untersuchung einer Dermoïdcyste, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 345.

2) F. MIESCHER, Verhandl. d. Naturhist. Ges. zu Basel, Bd. 6, 1874, Heft 1, S. 138.

3) F. MIESCHER, a. a. O. A. KOSSEL, Ueber die Nukleïnsäure, Du Bois' Arch., 1893, S. 157—164. A. KOSSEL u. NEUMANN, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 26, 1893, No. 17, S. 2753.

4) Y. INOKO, Ueber die Verbreitung der Nukleïnbasen in den tierischen Organen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 541—544.

5) A. KOSSEL u. F. FREYTAG, Ueber einige Bestandteile des Nervenmarks und ihre Verbreitung in den Geweben des Tierkörpers, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 456.

6) MIESCHER, a. a. O. sowie Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 396. Vgl. auch PICCARD, ebendas., S. 1714.

steht[1]). Sehr bemerkenswert ist ferner der Befund von BALKE (a. a. O.), daß dem Protamin die Biuretreaktion zukommt, welche bisher — abgesehen vom Biuret — als lediglich den Proteïnsubstanzen eigentümlich betrachtet worden ist. Dagegen soll die Base weder die Xanthoproteïn- noch die MILLON'sche Probe geben. Diese auffallenden Ergebnisse bedürfen noch weiterer Untersuchungen.

Die Spermaflüssigkeit scheint neben nicht näher untersuchten Eiweißstoffen und Salzen vorwiegend ein schleimiges Nukleoalbumin zu enthalten, welches aus seiner Lösung durch sehr wenig Essigsäure fällbar ist, um sich im geringen Ueberschuß derselben leicht wieder zu lösen.

Ferner hat POSNER[2]) darin eine Substanz entdeckt, welche er als eine Albumose bezeichnet. Da sich indessen sämtliche Angaben über das angebliche Vorkommen von Albumosen innerhalb der normalen Säfte oder Organe als irrig erwiesen haben, bedarf diese Angabe von POSNER noch der Bestätigung. Jedenfalls dürfte es sich nicht um einen Körper handeln, welcher mit einer der Verdauungsalbumosen identisch ist. Diese albumosenartige Substanz soll speciell aus dem Sekret der Prostatadrüse stammen[3]).

Denselben Ursprung besitzt eine weitere in der Spermaflüssigkeit gelöste Verbindung, welche den eigentümlichen Geruch des Samens veranlaßt und als „Spermin" beschrieben wird.

Dasselbe ist eine Base, welche nach SCHREINER[4]) die Zusammensetzung $(C_2H_5N)_2$ besitzt. Im Samen ist das Spermin als Phosphat enthalten und bildet in dieser Verbindung die beim Eintrocknen des Samens entstehenden SCHREINER'schen Krystalle, welche eigentümliche, mikroskopische platte Nadeln vorstellen. Das Spermin ist nach den Untersuchungen von LADENBURG und ABEL[5]) sowie anderer Forscher[6]) nichts anderes als Diäthylendiimin (Piperazin)

$$C_2H_4\begin{matrix}\diagup NH \diagdown \\ \diagdown NH \diagup\end{matrix}C_2H_4,$$

welches in verschiedener Weise auch synthetisch dargestellt worden ist. Die Phosphorsäureverbindung des Spermins kommt anscheinend nicht nur im Samen, sondern unter pathologischen Verhältnissen auch in anderen tierischen Flüssigkeiten vor. Sie findet sich nach SCHREINER

1) Vgl. P. BALKE, Zur Kenntnis der Xanthinkörper, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 47, 1893, S. 559.

2) C. POSNER, Ueber Propeptonurie, ein Beitrag zur Chemie des Samens, Berl. klin. Wochenschr., 1888, No. 21 sowie Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1890, No. 27.

3) C. POSNER, Weitere Notiz zur Chemie des Samens, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1892, No. 13.

4) PH. SCHREINER, Annal. Chem. u. Pharm., Bd. 194, 1878, S. 68.

5) Vgl. LADENBURG u. ABEL, Ueber das Aethylenimin, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 21, 1888, S. 758. LADENBURG, Ueber das Diäthylendiimin (Piperazin), ebendas., Bd. 23, 1890, S. 3740.

6) W. MAJERT u. SCHMIDT, Ueber das Piperazin, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 23, 1890, S. 3718. A. W. HOFMANN, ebendas., S. 3711. Die Identität des Spermins mit Diäthylendiimin wird allerdings von POEHL bestritten. Vgl. Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 24, 1891, Heft 3 sowie Berl. klin. Wochenschr., 1891, No. 39.

auch im leukämischen Blut und bildet im bronchiektatischen Sputum die bekannten „CHARCOT-LEYDEN'schen Krystalle“ [1]).

Nur mit Rücksicht auf die moderne Arzeneimittellitteratur mag erwähnt werden, daß nach Behauptungen von POEHL [2]) das Spermin in einer nicht näher definierten Beziehung zur Gewebsatmung steht, welche bei subkutaner Einverleibung der Base zu erhöhter Thätigkeit angeregt werden soll. Dementsprechend ist von POEHL und einer Reihe anderer russischer Autoren das aus Hodenextrakt dargestellte Spermin als universelles Heilmittel gegen thatsächlich alle bekannten Krankheiten und Schwächezustände in zahlreichen und zum Teil recht geschickt abgefaßten Mitteilungen empfohlen worden. Auf eine Kritik derselben kann hier wohl verzichtet werden.

---

1) Vgl. besonders MEISSEN, Berl. klin. Wochenschr., 1883, No. 22.

2) Vgl. A. POEHL, Spermin, ein neues Stimulans, Petersb. mediz. Wochenschr., 1890, No. 31. „Weitere Mitteilungen über Spermin“, Berl. klin. Wochenschr., 1891, No. 39, 40, 43; ebendas., 1893, No. 36. Ferner: Deutsche mediz. Wochenschr., 1892, No. 49 und 1895, No. 6 sowie „Einwirkung des Spermins“ etc., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 26, 1894, Heft 1 u. 2.

Siebenter Abschnitt.

Das Blut und die Lymphe.

Die Ernährung und somit auch die Funktionstüchtigkeit aller Organe wird bei den Wirbeltieren[1]) durch zwei verschiedene Flüssigkeiten vermittelt, welche infolge ihres beständigen Kreislaufs durch alle lebenden Gewebe nicht nur den Zellen fortwährend das aus dem Darm resorbierte Nährmaterial zuführen, sondern auch zugleich die Endprodukte des Stoffwechsels aufnehmen, um sie nach den Ausscheidungsapparaten zu befördern.

Diese Säfte sind das Blut und die Lymphe, deren flüssiger Aggregatzustand indessen kein vollkommener ist. Denn beide enthalten morphologische Elemente suspendiert. Von letzteren sind die roten Blutkörperchen nur im Blute vorhanden, während die weißen Blutzellen Bestandteile beider Säfte bilden. Diese Differenz in der Zusammensetzung des Blutes und der Lymphe wird aus dem Umstande verständlich, daß sämtliche Lymphgefäße des Körpers sich jederseits schließlich zu einem gemeinsamen Stamme vereinigen, welcher seinen Inhalt in den Blutstrom ergießt, während im übrigen die Lymphbahn nicht weiter mit den Blutgefäßen kommuniziert. Rein morphologisch betrachtet können somit das Blut und die Lymphe als flüssige Gewebe angesehen werden, in welchen die eigentlich ernährende Flüssigkeit oder das sogenannte Blut- bezw. Lymphplasma im Gegensatz zu den darin suspendierten morphologischen Elementen — den roten und weißen Blutkörperchen — als Intercellularsubstanz fungiert.

Die roten Blutkörperchen besitzen speciell die Aufgabe, beim Passieren der Lungen aus deren Alveolen Sauerstoff aufzunehmen, um denselben dann weiterhin gegen die Zellen aller Gewebe, welche das Blut durchströmt, diffundieren zu lassen (vgl. Teil I, S. 12). Als Sauerstoffträger bilden somit die roten Blutzellen eine notwendige Voraussetzung für die oxydierende Eigenschaft der Gewebe. Ihrer ausschließlich respiratorischen Funktion entsprechend, erscheinen sie denn auch als stark differenzierte Zellen. Dies tritt ganz besonders bei den höchst entwickelten Wirbeltieren, den Säugern, deutlich hervor, deren rote Blutkörperchen, im Gegensatz zu denjenigen aller übrigen Vertebraten, auffallenderweise keine Kerne besitzen.

---

1) Eine Ausnahme hiervon macht nur Amphioxus, welcher kein rotes Blut besitzt.

Die weißen, stets kernhaltigen Blutzellen gehören zu den lymphatischen Zellen oder Leukocyten. Sie zeigen die Fähigkeit, durch amöboïde Bewegung Fremdkörper und Fetttröpfchen zu umfließen und so in sich aufzunehmen (Phagocytose). Ueber die specifischen Aufgaben der weißen Blutzellen für die Ernährung des Gesamtorganismus ist zur Zeit etwas Sicheres nicht bekannt.

Erstes Kapitel.

Das Blut.

Das Blut bildet eine schaumig klebrige Flüssigkeit von specifischem Geruch.

Einige Minuten, nachdem es die lebende Gefäßwand verlassen hat, wird dasselbe plötzlich fest und erstarrt in seiner ganzen Masse unter geringer Wärmeentwickelung und Abnahme der Alkalescenz zu einer steifen Gallerte. Diese Erscheinung wird als Blutgerinnung bezeichnet. Sie ist der Totenstarre des Protoplasmas (vgl. Teil I, S. 17), welche sich beim Absterben der Organe geltend macht (vgl. S. 3, 82 u. 100), analog und hat ihre Ursache offenbar in einem chemischen Vorgang, bei welchem durch äußere Einflüsse ein Teil der gelösten Eiweißstoffe des Blutes sich irgendwie verändert und hierbei einen festen, aber sehr voluminösen Eiweißkörper, den „Blutfaserstoff" oder das „Fibrin", abscheidet, der die Blutkörperchen in seinen Maschenräumen einschließt, um damit den gallertigen „Blutkuchen" zu bilden. Aus diesem mehr und mehr — bis etwa zur Hälfte seines ursprünglichen Volumens — zusammenschrumpfenden Gebilde wird allmählich eine eiweißhaltige, schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit, das sogenannte „Blutserum", ausgepreßt, in welchem unter geeigneten Umständen der „Blutkuchen" schwimmt[1]).

Die Bildung des gallertigen „Blutkuchens" läßt sich verhindern, wenn man das frisch aus den Adern tretende Blut mit einem rauhen Gegenstand, etwa mit zusammengebundenen Holzstäbchen oder Federfahnen schlägt. Unter dieser Bedingung bilden sich nur mehr oder weniger zusammenhängende Fibrinfäden, welche an dem rauhen Gegenstand haften, während die Blutkörperchen im wesentlichen in der Blutflüssigkeit suspendiert bleiben.

Der Eintritt der Gerinnung wird beschleunigt, wenn man die Temperatur des frischen Blutes ein wenig über Körpertemperatur erhöht. Denselben Effekt hat die Verdünnung des Blutes mit etwas Wasser und das eben erwähnte Schlagen desselben mit rauhen Gegenständen. Ferner ist nach vorausgegangenen Blutverlusten die Gerinnungszeit erheblich abgekürzt[2]).

Dagegen erreicht man eine Verzögerung der Blutgerinnung durch

---

1) Die ersten, noch heute geltenden Beobachtungen über die Blutgerinnung, speciell über die Fibrinbildung, welche er bereits als die Ursache dieser Erscheinung erkannte, stammen von W. Hewson 1772 (Works, London 1846).

2) H. Vierordt, Arch. f. Heilkunde, Bd. 19, 1878. Vergl. auch G. Bonne, Ueber das Fibrinferment und seine Beziehungen zum Organismus, Würzburg 1889, S. 24.

starkes Abkühlen [1]). So bleibt einem Tiere entnommenes Blut mindestens eine Stunde flüssig, wenn man dasselbe in eiskalten, möglichst kleinen Gefäßen auffängt, welche dann sogleich in Eiswasser gestellt werden. Das Blut mancher Tiere gerinnt bei 0° überhaupt nicht und läßt sich bei dieser Temperatur beliebig lange flüssig erhalten. Dies ist namentlich vom Pferdeblut bekannt.

Eine sehr erhebliche Verzögerung des Gerinnungsvorganges wird ferner beobachtet, wenn man das Blut in einem Gefäße auffängt, dessen Wandungen innen mit Vaselin überzogen sind. Ebenso wirken Oele und flüssiges Paraffin, welche eine unmittelbare Berührung des Blutes mit dem Glase nicht zustande kommen lassen, besonders wenn zugleich das Blut mit einer Schicht dieser Flüssigkeiten bedeckt ist. Ist aber in dem gefetteten Gefäße nur eine punktförmige Stelle, an welcher das Blut adhärieren kann, so tritt stets nach kürzerer oder längerer Zeit die Gerinnung der ganzen Blutmenge ein [2]).

Der Zusatz von konzentrierten Salzlösungen in genügender Menge hebt die Gerinnbarkeit des Blutes vollkommen auf [3]). Man kann dasselbe zu diesem Zweck in dem gleichen Volumen einer gesättigten Natriumsulfat- oder 10-proz. Kochsalzlösung auffangen. Ebenso wirkt ein viertel Volumen einer gesättigten Magnesiumsulfat- [4]) oder Salpeterlösung. Verdünnt man hierauf das salzhaltige Blut genügend mit Wasser, so tritt in den meisten Fällen alsbald die Gerinnung ein, weil dann offenbar die Salzwirkung wieder eliminiert wird. Eine Gerinnung kommt auch nicht zustande, wenn man zu frischem Blut kalkfällende Salze, wie lösliche Oxalate oder Fluornatrium, hinzusetzt [5]). Erst nach folgendem Hinzufügen von überschüssigem Chlorcalcium beginnt die Fibrinausscheidung.

Die Fibrinbildung wird ferner verlangsamt und selbst vollkommen verhindert durch die Gegenwart von viel Kohlensäure im Blute [6]). Deshalb gerinnt das einem Tiere unmittelbar nach dem Tode entnommene venöse und noch mehr das Erstickungsblut viel langsamer als das arterielle. Wohl aus demselben Grunde findet man das Leichenblut oft viele Stunden nach dem Tode noch flüssig, während es gerinnt, wenn man es aus den angeschnittenen Adern laufen läßt. In abgebundenen Venen, welche an einem kühlen Orte aufbewahrt werden, ist selbst nach Tagen keine Fibrinbildung zu bemerken [7]).

Weiter kann die Gerinnung — offenbar aber nur unter einer wesentlichen Veränderung der eiweißartigen Bestandteile des Blutes — verhindert werden durch schnelle Vermischung desselben mit etwas

1) W. Hewson, a. a. O.

2) Vgl. E. Freund, Ein Beitrag zur Kenntnis der Blutgerinnung, Mediz. Jahrbücher, 1886, S. 46. Haycraft u. Carlier, Brit. med. Journ., 1888, II, S. 229.

3) W. Hewson, a. a. O.

4) O. Hammarsten, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 220.

5) Vgl. M. Arthus und C. Pagès, Eine neue Theorie der Blutgerinnung, Arch. de Physiologie, Bd. 22, 1890, S. 739.

6) O. Hammarsten, Pflüger's Arch., Bd. 30, 1883, S. 452. Vgl. auch G. Bonne, a. a. O. S. 43—56.

7) W. Hewson, 1772 (Works, London 1846, S. 22). Vgl. besonders auch Frédéricq, Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutplasmas, Gent 1878.

Alkalilauge, Ammoniak, Essigsäure oder mit gewissen Schwermetallsalzen [1]).

Merkwürdig ist der Befund, daß nach der intravenösen Injektion der meisten Albumosen und Peptone (ausgenommen sind Protalbumose und Antipepton) [2]) das einem Hunde entnommene Blut seine direkte Gerinnbarkeit eingebüßt hat [3]). Dasselbe gerinnt indessen langsam, nachdem man einen Strom von Kohlensäure hindurchgeleitet hat. Da die injizierten Verdauungsprodukte schon nach wenigen Minuten aus dem Kreislauf verschwinden, müssen sie irgend welche substantiellen Veränderungen im Blute zurücklassen, denn erst nach etwa 3 Stunden zeigen Blutproben des Tieres wieder normale Eigenschaften. Auffallenderweise wird diese gerinnungshemmende Wirkung des injizierten Peptons, im Gegensatz zum Hund, beim Kaninchen nicht beobachtet. Ferner scheint erwähnenswert, daß beim Auffangen von Hundeblut in eine Albumosenlösung nur eine geringe Verzögerung der Fibrinbildung eintritt, wie dies auch, und zwar noch ausgesprochener, beim Vermischen des Blutes mit dem gleichen Volumen 0,5-proz. Zuckerlösung [4]), Eieralbumin- oder Gummilösung der Fall ist. Endlich erscheint auch nach intravenöser Injektion von Seifenlösungen die Blutgerinnung verlangsamt [5]).

Ebenso wie die Albumosen und Peptone wirken gerinnungsverhindernd, und zwar bei allen warmblütigen Tieren, die meisten Toxalbumine, wie das Schlangengift, das Blutserum der Muraeniden und das Abrusgift (vgl. Teil I, S. 228—229), wenn man diese Stoffe selbst in minimalen Mengen in die Säftemasse bringt. Dieselbe Erscheinung wird nach der Injektion von diastatischen Enzymen [6]) sowie von Blutegelextrakt [7]) aus den Mundteilen dieser Anneliden wahrgenommen. Letzterer wirkt übrigens in derselben Weise auch auf das bereits aus dem Körper getretene Blut.

Endlich mag noch erwähnt werden, daß nach der Ausschaltung der Darmgefäße aus dem Kreislauf das übrige Blut sehr bald seine Gerinnbarkeit entweder vollkommen einbüßt oder doch wenigstens in dieser Beziehung eine deutliche Verzögerung beobachten läßt [8]).

---

1) G. Gaglio, Ueber die gerinnungsverhindernde Eigenschaft einiger Salze des Eisens und der schweren Metalle, Annal. di chim. e di farmacol., Bd. 11, 1890, S. 233.

2) Vgl. Teil I, S. 249.

3) Schmidt-Mülheim, Du Bois' Arch., 1880, S. 50. Fano, ebendas., 1881, S. 277. W. Kühne u. Pollitzer, Verhandl. d. Naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 3, 1885, S. 292. Pollitzer, Journ. of Physiol., Bd. 7, 1886, S. 283.

4) Vgl. Joh. Müller, Handbuch der Physiologie, 1844, I, S. 104.

5) J. Munk, Du Bois' Arch., 1890, Suppl. S. 116.

6) Sg. Salvioli, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1885, S. 913.

7) J. Haycraft, Ueber die Einwirkung eines Sekretes des Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 18, 1884, S. 209. Vgl. auch Dickinson, Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, S. 566.

8) Chr. Bohr, Ueber die Respiration nach Injektion von Pepton oder Blutegelinfus und über die Bedeutung einzelner Organe für die Gerinnbarkeit des Blutes, Centralbl. f. Physiologie, 1888, No. 11. Vgl. auch Pawlow, Du Bois' Arch., 1887, S. 452.

Die Erklärungsversuche der Gerinnungserscheinung des Blutes sollen weiter unten erörtert werden.

Die anscheinend homogene, hell- bis dunkelrote Farbe des Blutes haftet lediglich an den roten Blutkörperchen, die einen roten Farbstoff, das Oxyhämoglobin, enthalten. Da dieses Pigment die Blutkörperchen imbibiert und sich daher nicht in Lösung befindet, ist es erklärlich, daß normales Blut selbst in den dünnsten Schichten undurchsichtig erscheint, es bildet eine sogenannte „Deckfarbe“.

Die roten Blutkörperchen sind indessen sehr unbeständige Gebilde. Schon durch eine künstliche Veränderung des relativen Salzgehaltes der Blutflüssigkeit werden sie wesentlich alteriert. Deshalb sieht man Blut, welches einer Arterie entnommen und an der Luft bis zum Eintritt der Gerinnung geschlagen wurde, beim Zusatz des gleichen Volumens Wasser auffallenderweise bald bedeutend dunkler werden, während es zugleich in dünnen Schichten nunmehr durchsichtig erscheint. Die mikroskopische Beobachtung lehrt, daß die Verdünnung mit Wasser zunächst ein Aufquellen der roten Blutkörperchen zur Folge hat, deren Scheibenform verloren geht. Es bilden sich aus ihnen Kugeln, welche weiterhin den roten Farbstoff in die verdünnte Blutflüssigkeit übertreten lassen, während die Zellleiber als mehr oder weniger farblose Stromata zurückbleiben. Die dunklere Farbe des verdünnten Blutes erklärt sich somit offenbar aus dem Fortfall der Lichtreflexion, welche die konkaven roten Scheiben vorher bewirkten, Da ferner nach dem Wasserzusatz der Blutfarbstoff in der verdünnten Blutflüssigkeit gelöst ist, bildet er dann eine durchscheinende „Lackfarbe“.

Wie durch die Verdünnung mit Wasser, läßt sich solches Dunkler- und zugleich Lackfarbigwerden des Blutes auch durch eine Reihe anderer Maßnahmen erreichen, welche zum Teil unter völliger Auflösung der roten Blutkörperchen einen Uebertritt des Blutfarbstoffs in die Blutflüssigkeit bewirken. Derartige Mittel sind: ein Zusatz von verdünnten Säuren oder Laugen, gallensauren Salzen, Aether, Alkohol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Gefrieren und Wiederauftauen, Durchleitung von elektrischen Entladungsschlägen und Entgasung des Blutes im Vakuum.

Heller wird das Blut durch einen mäßigen Zusatz von konzentrierten Salzlösungen, welche die roten Blutkörperchen infolge von Wasserentziehung zum Schrumpfen bringen, wobei die roten Blutzellen eine sogenannte „Stechapfelform“ annehmen. Der rote Farbstoff tritt zunächst nicht aus den Zellen, wohl aber wird das reflektierte Licht noch mehr konzentriert, woher sich die hellere Farbe des Blutes erklärt.

Um das fibrinfreie Blut ohne Veränderung seiner Farbe zu verdünnen, muß man sich der physiologischen (0,5—0,6-proz.) Kochsalzlösung bedienen, in welcher die Blutkörperchen, gleich anderen Zellen, sich unverändert halten.

Im lebenden Körper erscheint das arterielle, aus den Lungen bezw. Kiemen kommende Blut stets hellrot (scharlachfarben), während das zu den Lungen aus den Geweben zurückströmende venöse Blut viel dunkler (purpurfarben) ist. Diese Farbendifferenz beruht auf dem schon vorher angedeuteten verschiedenen Sauerstoffgehalt der beiden Blutarten. Ein derartiger Farbenunterschied existiert dagegen nicht, falls man das Blut, gleichviel welchen Gefäßbezirken es

entstammen mag, an der Luft schlägt. Denn hierbei tritt das Blut genügend mit Sauerstoff in Berührung, sättigt sich damit und erscheint daher stets hellrot.

Durch die Gegenwart des roten Farbstoffs im Blute läßt sich kolorimetrisch die Blutmenge eines Tieres in bequemer Weise feststellen[1]).

Man entnimmt demselben zunächst eine Blutprobe, etwa 10 bis 30 ccm, welche bis zur Gerinnung geschlagen und dann in demselben Gefäße von bekanntem Gewicht mit dem Gerinnsel gewogen wird. Zweckmäßig dient hierzu ein von HOPPE-SEYLER[2]) angegebener Apparat, welcher aus einem kleinen Becherglas besteht, durch dessen Kautschukkappe ein ruderförmiges Fischbeinstäbchen gesteckt ist. Hierauf läßt man das Tier verbluten, bringt wie vorher das sorgfältig aufgefangene Blut durch Schlagen zur Gerinnung und vereinigt es mit den Waschwassern, welche man durch wiederholte und vollkommene Extraktion des zerkleinerten Tieres erhält, nachdem man vorher nur die Speisereste und den Kot aus dem Darme sowie die Gallenblase entfernt hat. Die so gewonnene bluthaltige Flüssigkeit wird gemessen. Verdünnt man nunmehr auch die zuerst entnommene Blutprobe so weit mit Wasser, daß sich in derselben kolorimetrisch[3]) genau dieselbe Farbenintensität feststellen läßt, wie in der Hauptmenge des Blutes, so ist aus dem Verdünnungsgrade, welchen die Probe bis zur Herstellung der Farbengleicheit erfahren mußte, auch das in der Hauptmenge enthaltene Blutquantum leicht zu berechnen.

Mit Hilfe dieser Methode ist gefunden worden, daß die Blutmenge der Wirbeltiere etwa $^1/_{12}$—$^1/_{14}$ ihres Körpergewichts beträgt.

Die Reaktion der Blutflüssigkeit ist infolge ihres Gehaltes an Mononatriumkarbonat und Dinatriumphosphat eine schwach alkalische. Dies ist indessen wegen der gefärbten Blutkörperchen nicht ohne weiteres festzustellen. Um sicher und einfach die alkalische Reaktion zu erkennen, bringt man frisches Blut in einen kleinen Pergamentschlauch und hängt denselben in ein Becherglas mit 0,5-proz. Kochsalzlösung. Im Verlauf etwa eines halben Tages gewinnt dann die Außenflüssigkeit die Eigenschaft, hineingetauchtes rosenrotes Lakmuspapier deutlich zu bläuen[4]).

Zur quantitativen Bestimmung seiner Alkalescenz muß das Blut dem betreffenden Tiere direkt einer frei präparierten Arterie entnommen werden. In letztere wird eine Kanüle gebunden, welche durch einen Gummischlauch mit aufgesetztem Quetschhahn mit einer Pipette in Verbindung steht, deren Ausweitung in $^1/_{10}$ ccm geteilt ist. Von

---

1) Vgl. WELCKER, Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 4, 1854, S. 145. HEIDENHAIN, Arch. f. physiol. Heilkunde, N. F. Bd. 1, 1857, S. 507. R. GSCHEIDLEN, Bemerkungen zu der WELCKER'schen Methode der Blutbestimmung und der Blutmenge einiger Säugetiere, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 530.

2) Vgl. F. HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 410.

3) Vgl. F. HOPPE-SEYLER, Verbesserte Methode der kalorimetrischen Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes im Blut und in anderen Flüssigkeiten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 505 sowie Handbuch der physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 413 u. 423.

4) W. KÜHNE, Virchow's Arch., Bd. 33, 1865, S. 95.

hier aus trägt man schnell je $^1/_{10}$ ccm Blut in Uhrgläschen ein, welche der Reihe nach aufgestellt und mit 0,1, 0,2, 0,3 u. s. w. ccm einer titrierten Säure gefüllt sind. Als solche wird zweckmäßig $^1/_{10}$ Normal-Weinsäure gewählt, welche zugleich 10 Proz. Natronsulfat enthält, wodurch die Blutkörperchen wenigstens ungelöst bleiben, wenn auch nicht verhindert werden kann, daß alkalisch reagierende Salze aus den schrumpfenden Blutzellen austreten. Doch ist dieser Fehler offenbar konstant. In einer derartigen salzhaltigen Blutmischung, welche nicht gerinnt, soll sich die Reaktion mittels geglätteten und geleimten Lakmuspapiers bei einiger Uebung ziemlich deutlich erkennen lassen. Nach dem Umrühren prüft man in den einzelnen Uhrgläschen, in welchen derselben noch saure und in welchen bereits alkalische Reaktion vorhanden ist. Der Sättigungswert für die Alkalescenz ist dann in die Mitte zu verlegen.

Bestimmungen nach dieser Methode sind besonders von WINTERNITZ[1]) im Laboratorium von HOPPE-SEYLER ausgeführt worden. Sie haben ergeben, daß die Alkalescenz des Kaninchenblutes im Mittel für 100 ccm Blut 0,165 g Natronhydrat entspricht. Es ist ferner gefunden worden, daß die Alkalescenz des Blutes nach dem Verlassen der Gefäße spontan abnimmt, und zwar in zwei Etappen, nämlich zuerst, sobald das Blut die lebende Gefäßwand verläßt, ehe noch die Gerinnung erfolgt, und dann während des Eintritts der Gerinnung. Dieses Absinken der Alkalescenz entspricht in jedem der beiden Stadien etwa 0,02 g Natronhydrat auf 100 ccm Blut. Im venösen Blute sind in keiner Beziehung gegenüber dem arteriellen Reaktionsdifferenzen nachweisbar, selbst das Erstickungsblut zeigt dieselbe Alkalescenz, wie das arterielle. Auch der Alkaligehalt des Blutes der verschiedenen Tiere scheint kaum größeren Schwankungen zu unterliegen, als sie auch bei den einzelnen Individuen derselben Species anscheinend bestehen, so daß die gefundenen Differenzen wohl in die Fehlergrenzen der immerhin recht mangelhaften Methode fallen dürften.

Um so auffallender sind die mehrfach mitgeteilten Befunde, nach denen beim Hund nach Muskelarbeit[2]) sowie beim Menschen während der verschiedensten Krankheiten, namentlich auch im Fieber, ein Absinken der normalen Blutalkalescenz nachweisbar sein soll[3]). Derartige Behauptungen können jedoch vorläufig kaum Beachtung beanspruchen, um so weniger, als bekannt ist, daß unsere Zellen schon

1) H. WINTERNITZ, Beiträge zur Alkalimetrie des Blutes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 505. Hier findet sich die ältere Litteratur besprochen. Nach LOEWY soll sich das Blut auch im lackfarbenen Zustande titrieren lassen. Du Bois' Arch., 1893, S. 555 und Pflüger's Arch., Bd. 58, 1895, S. 462.

2) Vgl. W. COHNSTEIN, Ueber die Aenderung der Blutalkalescenz durch Muskelarbeit, Virchow's Arch., Bd. 130, 1892, S. 332.

3) v. JAKSCH, Ueber die Alkalescenz des Blutes in Krankheiten, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 13, 1888, S. 350. PEIPER, Alkalimetr. Untersuch. des Blutes, Virchow's Arch., Bd. 116, 1889, S. 337. F. KRAUS, Ueber die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 10, 1889, S. 1 u. 106. RUMPF, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes bei Krankheiten, Inaug.-Dissert. Kiel 1891 u. Centralbl. f. klin. Med., Bd. 12, 1891, S. 441.

gegen eine geringfügige Veränderung in der Zusammensetzung der Säftemasse äußerst empfindlich sind, und somit auch ein nachweisbares Absinken der Blutalkalescenz mit dem Fortbestand des Lebens wohl unvereinbar sein dürfte. Erst beim Eintritt des Todes mag unter Umständen das Blut weniger alkalisch und schließlich selbst sauer werden, wie dies im Coma diabeticum [1]) und im Stadium algidum bei Cholerakranken [2]) thatsächlich festgestellt ist.

Wie konstant der Organismus des Menschen und der Fleischfresser die alkalische Reaktion des Blutes zu bewahren imstande ist, ergiebt sich aus der später noch ausführlich zu besprechenden Thatsache, daß bei diesen selbst nach der Zufuhr von Mineralsäuren — bis zu einer gewissen Grenze — die Alkalescenz der Säfte nicht sinkt, während sich unter denselben Umständen beim Pflanzenfresser die Blutalkalescenz vermindert, und die Tiere schnell zu Grunde gehen [3]). Dieselbe Erscheinung beobachtet man nach allen jenen Vergiftungen, welche mit einem starken Eiweißzerfall und der Ausscheidung von Milchsäure im Harn einhergehen, wie z. B. nach der Intoxikation mit Strychnin, arseniger Säure, Kohlenoxyd und Amylnitrit. Während nach diesen Vergiftungen eine Alkalescenzabnahme des Blutes beim Kaninchen konstant beobachtet wird, scheint sich auch unter diesen Umständen der Organismus des Hundes — und offenbar auch derjenige des Menschen — gegen die Säurevergiftung durch eine vermehrte Ammoniakbildung zu schützen [4]).

Um die mißliche Alkalescenzbestimmung des Blutes durch Titration zu vermeiden, ist mehrfach versucht worden, aus der Kohlensäurequantität, welche sich aus einer bestimmten arteriellen Blutmenge im Vakuum auspumpen läßt, auf den relativen Gehalt des Blutes an Natriumbikarbonat zu schließen [5]), wobei man annimmt, daß dieses Salz für die Alkalescenz des Blutes ganz vorwiegend in Be-

1) O. Minkowski, Mitteil. aus der mediz. Klinik zu Königsberg, 1888, S. 174.

2) C. Schmidt, Charakteristik der epidemischen Cholera gegenüber verwandten Transsudationsanomalien, Leipzig 1850. Roux, Thuillier et Nocard, Mitteilung der Untersuchungen über die Cholera in Aegypten, Compt. rend. soc. biol., 1883, S. 565.

3) Vgl. auch Lassar, Zur Alkalescenz des Blutes, Pflüger's Arch., Bd. 9, 1874, S. 46. Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 7, 1877, S. 149.

4) Vgl. T. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 447. Hier findet sich die einschlägige Litteratur.

5) Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 7, 1877, S. 148. Geppert, Gase des arteriellen Blutes im Fieber, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 2, 1882, S. 255. H. Meyer, Studien über Alkalescenz des Blutes, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 17, 1883, S. 304. Minkowski, Ueber den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes im Fieber, ebendas., Bd. 19, 1885, S. 209. v. Noorden, Magensaftsekretion und Blutalkalescenz, ebendas., Bd. 22, 1887, S. 325. Vgl. auch G. Wittkowsky, Ueber die Zusammensetzung der Blutgase des Kaninchens bei der Temperaturerhöhung durch den Wärmestich, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 28, 1891, S. 283.

tracht kommt. Allerdings geht beim Auspumpen des Blutes sämtliche Kohlensäure desselben in das Vakuum über, weil sich im luftleeren Raum beim Zerfall der roten Blutkörperchen eine Säure entwickelt, welche auch das zunächst entstehende neutrale Natriumkarbonat vollständig zersetzt[1]). Indessen gestattet das ermittelte Kohlensäurequantum doch keinen sicheren Schluß zu ziehen auf die Menge des im Blut vorhandenen Mononatriumkarbonates[2]). Denn die Kohlensäure des Blutes ist unter allen Umständen nicht nur chemisch im Plasma gebunden, sondern darin auch einfach physikalisch absorbiert. Letzteres Kohlensäurequantum könnte man indessen allenfalls als konstanten Wert gelten lassen. Aber es entwickeln auch die Blutkörperchen im Vakuum Kohlensäure, welche in ihnen in eigentümlicher Weise gebunden ist[3]). Ob auch diese Kohlensäure namentlich unter pathologischen Verhältnissen als ein konstanter Wert betrachtet werden darf, ist immerhin zweifelhaft.

Mit Rücksicht auf neuere Untersuchungen von GÜRBER[4]) über die Salze des Blutserums könnte man daran denken, die Alkalescenz des Blutes nicht direkt zu bestimmen, sondern nach dem Defibrinieren die Titration im Außenwasser des dialysierten Serums vorzunehmen. Denn bei der Dialyse scheinen thatsächlich unter geeigneten Umständen alle Salze des Blutes, welche darin wie das Kochsalz im physikalischen Sinne einfach gelöst sind, bis zum vollkommenen osmotischen Ausgleich zu diffundieren.

Indessen fragt es sich, inwieweit die an die Eiweißstoffe gebundenen Basen an dem Alkalescenzgrad des Blutes beteiligt sind. Außerdem aber scheinen die Eiweißkörper des Blutes nicht nur Basen zu binden, sondern auch mit gewissen Salzen molekulare Verbindungen einzugehen, so daß z. B. selbst der an und für sich ganz unlösliche phosphorsaure Kalk im alkalischen Blut in Lösung gehalten wird.

Das specifische Gewicht des Blutes läßt sich durch Wägung eines bestimmten Volumens im Kapillarpyknometer wegen der schnell eintretenden Gerinnung nicht leicht feststellen. Deshalb sind eine Reihe anderer Methoden zu diesem Zweck in Vorschlag gebracht worden, welche darauf beruhen, daß in indifferenten Flüssigkeiten, welche genau das gleiche specifische Gewicht wie das Blut besitzen, ein hineinfallender Blutstropfen weder aufsteigt noch untersinkt, sondern in der Schwebe gehalten wird[5]). Nach einem von

---

1) SETSCHENOW, Sitzungsber. der Wiener Akad, Bd. 36, 1859, S. 293. PFLÜGER, Ueber die Kohlensäure des Blutes, Bonn 1864, S. 5.

2) Vgl. hierüber auch A. JAQUET, Ueber die Wirkung mäßiger Säurezufuhr auf Kohlensäuremenge, Kohlensäurespannung und Alkalescenz des Blutes, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 30, 1893, S. 311.

3) ALEX. SCHMIDT, Sitzungsber. der Sächs. Ges. d. Wissensch., Bd. 19, 1867, S. 30.

4) A. GÜRBER, Die Salze des Blutes, Verhandl. d. Physik.-med. Ges. zu Würzburg, N. F. Bd. 28, 1894, No. 7.

5) Vgl. ROY, Proc. physiol. soc., 1884. L. JONES, Ueber die Schwankungen im specifischen Gewichte des Blutes beim Gesunden, Journ. of Physiol., Bd. 8, 1888, S. 1. J. HAYCRAFT, Eine neue Methode, das specifische Gewicht des Blutes zu bestimmen, Proc. roy. soc. Edinburgh, Bd. 18, 1891, S. 251.

HAMMERSCHLAG [1]) modifizierten Verfahren läßt man am besten den durch Einstich in den Finger gewonnenen Blutstropfen in eine Chloroform-Benzolmischung fallen, welche ein geringeres specifisches Gewicht als das Blut besitzt. Infolgedessen wird der Tropfen zu Boden sinken. Man setzt nun tropfenweise so lange unter Umschütteln Chloroform zur Mischung, bis der Blutstropfen eben schwimmt. Hierauf wird die Flüssigkeit von dem Blut durch Leinwand abfiltriert und ihre Dichte mit Hilfe eines feinen Aräometers bestimmt, womit zugleich das specifische Gewicht des betreffenden Blutes ermittelt ist. Durch Abdunstung von Benzol oder Chloroform sollen keine Fehler entstehen.

Nach diesem Verfahren hat sich für das Blut des Mannes ein mittleres specifisches Gewicht von 1,060 ergeben, doch kommen Schwankungen von 1,057 bis 1,066 vor. Das Blut der Frauen dagegen besitzt wegen der geringeren Zahl der darin enthaltenen roten Blutkörperchen im allgemeinen auch ein geringeres specifisches Gewicht, welches Werte von 1,053 bis 1,061 aufweist.

Eine Erhöhung der Blutdichte scheint nach starken, mit Schwitzen verbundenen Muskelanstrengungen bemerkbar zu sein, während eine Verminderung des specifischen Gewichtes nach Aufnahme von großen Flüssigkeitsmengen stattfindet, was indessen sehr schnell wieder ausgeglichen wird, so daß bald die normalen Verhältnisse wieder zu finden sind. Im Hungerzustande bleibt das Blut in seiner Dichte völlig unverändert [2]). Es wird also offenbar als lebenswichtig auf Kosten der Muskelsubstanz und anderer Organe (vgl. Teil I, S. 288) geschont.

Unter pathologischen Verhältnissen hat sich ergeben, daß in allen Krankheiten, welche mit einer relativen Verminderung des Blutfarbstoffs einhergehen, auch das specifische Gewicht des Blutes entsprechend sinkt [3]). Dasselbe ist daher vermindert bei Anämien und Chlorose sowie bei der Leukämie [4]), häufig wohl auch in fieberhaften Zuständen. Außerdem findet man, wie lange bekannt ist [5]), eine auf-

---

1) A. HAMMERSCHLAG, Eine neue Methode zur Bestimmung des specifischen Gewichtes des Blutes, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 20, 1892, S. 444.

2) Vgl. PANUM, Ueber die Mengenverhältnisse des Blutes und seiner Bestandteile durch die Inanition, Virchow's Arch., Bd. 39, 1864, S. 290.

3) Vgl. DEVOTO, Ueber die Dichte des Blutes unter pathologischen Verhältnissen, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 9, 1890, S. 175. R. SCHMALTZ, Das Verhalten des specif. Gewichtes des menschlichen Blutes bei Krankheiten, Deutsche med. Wochensch. 1891, No. 16 u. Arch. f. klin. Med., Bd. 47, 1891, S. 145. E. PEIPER, Das specif. Gewicht des menschlichen Blutes, Centralbl. f. klin. Med., Bd. 12, 1891, S. 217. O. SIEGL, Ueber die Dichte des Blutes, Wiener klin. Wochenschr. 1891, No. 33, S. 606. HAMMERSCHLAG, Ueber das Verhalten des specifischen Gewichtes des Blutes in Krankheiten, Centralbl. f. klin. Med., 1891, No. 44. MENICANTI, Ueber das specifische Gewicht des Blutes und dessen Beziehungen zum Hämoglobingehalte, Deutsch. Arch. f. klin. Mediz., Bd. 50, 1892, S. 407.

4) Vgl. auch MOSLER, Pathologie und Therapie der Leukämie, Berlin 1892, S. 108.

5) FRERICHS, Die BRIGHT'sche Nierenkrankheit, Braunschweig 1851, S. 66.

fallend geringe Blutdichte bei der chronischen Nephritis. Eine Steigerung des specifischen Gewichtes des Blutes scheint beim Diabetes, aber durchaus nicht immer, konstatiert zu sein.

Der absolute Wassergehalt des Blutes läßt sich kaum ermitteln. Denn das Blut giebt erst bei andauerndem Erwärmen auf 110° sein Wasser vollkommen ab, wobei aber gleichzeitig schon flüchtige Produkte entweichen. Trotzdem soll diese Methode der Wasserbestimmung für vergleichende klinische Versuche brauchbar sein [1]), wobei als Norm ein Wassergehalt von etwa 77,28 °/₀ angenommen wird. Zu demselben Zweck hat STINTZING [2]) vorgeschlagen, kleine Blutproben (5—6 Tropfen) in gut verschließbaren Glasschälchen zu wiegen, dieselben 6 Stunden lang bei 65° zu trocknen und dann den Gewichtsverlust festzustellen. Bei dieser Temperatur wird zwar eine absolute Trockenheit nicht erreicht, dagegen findet andererseits noch keine Zersetzung sowie Verflüchtigung von Blutbestandteilen statt, und ferner wird eine sehr unbequeme Fehlerquelle, nämlich die starke Hygroskopizität des bei 110° getrockneten Blutrückstandes, vermieden.

Im allgemeinen dürfte sich aus diesen Bestimmungen des Trockenrückstandes ergeben, daß der Wassergehalt des Blutes bei Krankheiten annähernd mit seinem specifischen Gewicht und noch mehr mit seinem Eiweißgehalt parallel geht.

Um die Menge der Eiweißstoffe im Blute zu bestimmen, wird in einer genau zu messenden Blutprobe der Stickstoffgehalt nach der Methode von KJELDAHL ermittelt und der gefundene Wert mit 6,25 multipliziert (vgl. T. I, S. 278), wobei der Stickstoffgehalt der anderen im Blute vorhandenen Verbindungen wohl vernachlässigt werden kann. Bei gesunden Menschen findet man nach diesem Verfahren einen mittleren Eiweißgehalt von 22,6 Proz., doch kommen Schwankungen von 21 bis 23 Proz. vor [3]).

Der Eiweißgehalt des Blutes scheint im allgemeinen in einem bestimmten Verhältnis zur Menge des Blutfarbstoffs zu stehen, so daß beide Werte parallel gehen. Eine Verminderung des Bluteiweißes ist besonders konstatiert worden: bei perniciöser Anämie, Chlorose und Leukämie, sowie bei schwerem Typhus und chronischen Nierenerkrankungen.

Zur Trennung der morphologischen Blutbestandteile vom Plasma braucht man das Blut nur durch geeignete Mittel an der Gerinnung zu verhindern und sich selbst zu überlassen. Unter diesen Umständen senken sich allmählich die im Plasma suspendierten Blutkörperchen zu Boden.

Sehr einfach läßt sich dieses Absetzen der morphologischen Elemente im Pferdeblut erreichen, welches, wie bereits erwähnt wurde, schnell auf 0° abgekühlt, dauernd ungerinnbar bleibt. Nach spä-

---

1) Vgl. R. v. JAKSCH, Ueber die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen, Verhand. d. XII. Kongr. f. innere Med., 1893, S. 236 sowie Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 23, 1893, S. 187.

2) R. STINTZING, Zur Blutuntersuchung, Verhandl. d. XII. Kongr. f. innere Medizin, 1893, S. 249. Derselbe und GUMPRECHT, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 53, 1894, S. 265.

3) Vgl. v. JAKSCH, Ueber die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 23, 1893, S. 187.

testens einer Stunde ist das durchsichtig gewordene Plasma frei von roten Blutkörperchen, während ihm Leukocyten nur in unbedeutenden Mengen beigemischt sind. Bringt man hierauf das in seine Bestandteile gesonderte Pferdeblut wieder auf Zimmertemperatur, so beginnt allmählich die Gerinnung, und man bemerkt in dem Gefäße zu unterst die roten Blutkörperchen, während darauf die specifisch leichteren Leukocyten in einer grauweißlichen Zone gelagert sind. Ueber diesen befindet sich dann das infolge der Fibrinbildung zu einer weißen und undurchsichtigen Gallerte erstarrte Blutplasma, aus welchem allmählich die flüssig gebliebenen Eiweißstoffe des Plasmas als Serum ausgepreßt werden. Auch am menschlichen Blut kann man beim langsamen Gerinnen, wie dies namentlich durch Abkühlen leicht erreichbar ist, eine schichtenweise Ablagerung der verschiedenen Blutbestandteile wahrnehmen. Dies war schon den alten Aerzten bekannt, welche im abgekühlten Aderlaßblut aus dem Umfange der Leukocytenschicht, der sogenannten Speckhaut (Crusta phlogistica seu inflammatoria), prognostische Schlüsse auf den Verlauf einer Krankheit zu ziehen sich berechtigt glaubten.

Das so durch einfache Abkühlung des Blutes gewonnene, von morphologischen Elementen im wesentlichen freie Plasma ist natürlich wegen seiner Gerinnbarkeit zu einer Untersuchung der in ihm enthaltenen genuïnen Eiweißstoffe nicht geeignet.

Um ungerinnbares Plasma zu erhalten, läßt sich dagegen Blut von Hunden benutzen, welches kurze Zeit nach der intravenösen Injektion von Albumosen aus einer Arterie entnommen wird[1]). (Vgl. oben S. 132.) Man bringt dann am besten die Blutkörperchen durch starkes Centrifugieren zum Absitzen. Das vollkommen klar gewordene und nur noch mit wenigen Leukocyten vermischte Plasma, welches man durch Ansaugen mit Hilfe einer Pipette oder durch einen Heber von den Blutkörperchen isolieren kann, gerinnt ebensowenig, wie das „Peptonblut" selbst. Vermischt man es aber mit dem gleichen Volumen Wasser oder leitet ein paar Minuten lang Kohlensäure ein, so erfolgt nach einiger Zeit Gerinnung, so daß man das Gefäß umdrehen kann, ohne daß etwas ausfließt. Die geronnene Masse ist gewöhnliches Fibrin.

Ganz ebenso wie aus „Peptonblut" läßt sich nicht gerinnendes Plasma auch aus Blut von beliebigen Warmblütern isolieren, denen kurze Zeit vor der Tötung Blutegelextrakt injiziert wurde[2]).

Bei der Reindarstellung des Plasmas hat man indessen zu bedenken, daß die roten Blutkörperchen sehr leicht zerstörbare Gebilde sind und dann ihr Hämoglobin in das Plasma übertreten lassen. Fällt nur ein Tropfen Wasser selbst in eine große Quantität ungerinnbar gemachten Blutes, so erscheint nach dem Absitzen der morphologischen Elemente das ganze Plasma rot gefärbt. Fängt man ferner das Blut von warmblütigen Tieren in einem kalten Gefäße auf, so beschlägt die Wandung des Gefäßes durch die Verdunstung aus

---

1) Vergl. Fano, Das Verhalten des Peptons gegen Blut und Lymphe, Du Bois' Arch., 1881, S. 277.

2) Vgl. J. Haycraft, Ueber die Einwirkung eines Sekretes des Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes, Arch. f. exper. Path. u. Pharmark., Bd. 18, 1884, S. 209. W. Dickinson, Ueber Blutegelextrakt und seine Wirkung auf das Blut, Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, S. 566.

dem Blute mit Wassertröpfchen, welche zur Auflösung von vielen Blutkörperchen hinreichen. Will man daher schon beim Auffangen des Blutes von Menschen oder warmblütigen Tieren eine Zerstörung von Blutkörperchen durchaus vermeiden, so ist es erforderlich, das Glas, in welches das Blut aufgenommen werden soll, vorher auf die Temperatur des Blutes zu erwärmen. Ferner muß man das Gefäß mit Blut völlig ausfüllen und gut verschließen, da sonst der Teil des Gefäßes über der Flüssigkeit sich schneller abkühlt, als das Blut, und dann doch mit einem Wasserniederschlag, der bald in das Blut hinabrinnt, bedeckt wird [1]). Hieraus folgt aber weiter, daß es kaum möglich ist, nach der oben erwähnten Methode, welche auf der Gerinnungsverhinderung durch schnelle und starke Abkühlung des normalen Blutes beruht, ein absolut hämoglobinfreies Plasma zu gewinnen. Hierzu eignet sich viel besser das durch Injektion von Albumosen oder Blutegelextrakt ungerinnbar gemachte Blut, welches ohne Gefahr der Fibrinbildung in körperwarmen und trockenen kleinen Glascylindern aufgefangen werden kann. Nachdem dieselben vollkommen gefüllt und verschlossen sind, werden sie auf die Centrifuge gestellt. Nach dem Zubodensinken der Blutkörperchen gewinnt man schließlich durch Abheben mittels einer Pipette ein absolut hämoglobinfreies Plasma, welches nur schwach gelblich gefärbt erscheint und bei seiner durch Einleiten von Kohlensäure bewirkten Gerinnung zu einer schneeweißen, allmählich im Serum schwimmenden Fibrinmasse erstarrt.

Nicht gerinnendes Plasma läßt sich ersichtlich auch durch Auffangen des frischen Blutes in Neutralsalzlösungen erhalten. Man verwendet zu diesem Zweck besonders schwefelsaures Natron oder Kochsalz in den oben (vergl. S. 131) angegebenen Verhältnissen, während Magnesiumsulfat weniger zu empfehlen ist, weil es leicht gewisse, zur Fibrinbildung notwendige Eiweißstoffe des Plasmas ausfällt, die sich dann dem Blutkörperchenniederschlag beimischen. Aus diesem Grunde sieht man auch oft die Gerinnung in einem Magnesiumsulfatplasma beim späteren Verdünnen desselben mit Wasser vollkommen ausbleiben. Meist genügt ein 24stündiges Stehen des in Salzlösungen aufgefangenen Blutes, um ein mehr oder weniger vollkommenes Absetzen der morphologischen Bestandteile zu erzielen. Durch Centrifugieren läßt sich dieser Prozeß sehr erheblich abkürzen. Das so gewonnene „Salzplasma“ kann hierauf von den Blutkörperchen abgehoben werden. Ein Nachteil desselben ist seine regelmäßig zu beobachtende Rotfärbung durch Blutfarbstoff, welcher aus den schrumpfenden roten Blutkörperchen ausgetreten ist. Dennoch wird diese Methode zur Darstellung der Eiweißstoffe des Plasmas vorwiegend benutzt.

Da man durch Schütteln des frischen Blutes mit Natriumoxalatpulver (0,06—0,1-proz.) ebenfalls die Blutgerinnung verhindern kann (vergl. S. 131), so dürfte sich auch ein hierauf fußendes Verfahren zur Darstellung von Plasma verwenden lassen [2]).

Kommt es nur darauf an, die Blutkörperchen zu isolieren, so

---

1) Vergl. Hoppe-Seyler u. Thierfelder's Handbuch der physiologisch-chemischen Analyse, 1893, S. 407.

2) Vergl. E. Biernacki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 182 u. 183.

geht man hierzu meist von defibriniertem Blute aus[1]). Das durch Schlagen ausgeschiedene Fibrin wird durch ein leinenes Tuch abfiltriert und das Blut mit dem 10fachen Volumen einer Kochsalzlösung verdünnt, welche auf 1 Volumen konzentrierter Chlornatriumlösung 9 Volumina Wasser enthält[2]). Nach 24 Stunden haben sich die morphologischen Elemente größtenteils als schlammiger Niederschlag abgesetzt, was indessen durch Centrifugieren viel schneller zu erreichen ist. Gießt man hierauf die Flüssigkeit möglichst vollkommen ab und fügt unter Umschütteln von neuem Kochsalzlösung zu dem Bodensatz, so kann man die Blutkörperchen von Serumbestandteilen allmählich rein erhalten.

Will man aus dem defibrinierten Blut zugleich hämoglobinfreies Serum gewinen, so darf man beim Auffangen des frischen Blutes ein vorausgehendes Erwärmen des Glases auf Körpertemperatur aus den oben geschilderten Gründen nicht außer Acht lassen. Nach der durch Schlagen erfolgten Ausscheidung und dem Abfiltrieren des Fibrins wird direkt centrifugiert und endlich das Serum abgehoben. Die Ausscheidung der Blutkörperchen erfolgt durchaus nicht schneller, sondern sogar langsamer, wenn man das defibrinierte Blut mit Salzlösungen verdünnt[3]). Außerdem aber ist hierbei zu berücksichtigen, daß für jede Tierspecies und für jedes Salz nur eine ganz bestimmte Konzentration existiert, bei welcher kein Farbstoff aus den Blutkörperchen austritt, während eine Salzlösung, welche eine nur eben geringere Konzentration besitzt, eine Elimination des Hämoglobins verursacht. Für defibriniertes Rinderblut enthält z. B. die passende Kochsalzlösung 0,6—0,58 Proz. Chlornatrium, während vom Kalisalpeter 1,04—1 Proz. und vom wasserfreien Magnesiumsulfat 1,84 bis 1,78 Proz. erforderlich sind[4]).

Bei der Feststellung des quantitativen Verhältnisses der Blutkörperchen gegenüber dem Plasma stößt man auf erhebliche Schwierigkeiten.

Zwar gelingt es, aus einer gewogenen Quantität Blut die Gesamtheit der Blutkörperchen durch Senkenlassen auf der Centrifuge und hiermit verbundenes wiederholtes Auswaschen mittels in passender Weise verdünnter Kochsalzlösung zu isolieren und das Gewicht ihrer Trockensubstanz zu bestimmen, aber es fragt sich, ob nicht während dieses Auswaschens gewisse Bestandteile der Blutkörperchen in das verdünnte Serum und Waschwasser übertreten, wenn auch nachweislich vom Hämoglobin hierbei nichts verloren geht.

Aus der auffallenden Thatsache, daß im defibrinierten und viel mehr noch im gleichzeitig verdünnten Blute die Senkung der Blut-

---

1) Nach Biernacki gewinnt man allerdings völlig unveränderte Blutkörperchen nur aus unverdünntem und nichtdefibriniertem Blute, wobei die Anwendung der Centrifuge möglichst zu vermeiden ist. Vgl. Biernacki, a. a. O. S. 223 u. 224.

2) Vgl. Hoppe-Seyler und Thierfelder's Handbuch, S. 408.

3) E. Biernacki, a. a. O. S. 184.

4) H. Hamburger, Ueber den Einfluß chemischer Verbindungen auf Blutkörperchen im Zusammenhang mit ihren Molekulargewichten, Du Bois' Arch., 1886, S. 476 sowie „Die Permeabilität der roten Blutkörperchen etc., Zeitschr. f. Biolog., N. F., Bd. 8, 1890 S. 414.

körperchen viel langsamer verläuft, als im nicht defibrinierten und unverdünnten Blute, schließt BIERNACKI[1]) mit Recht, daß dieser Senkungsprozeß als keine rein mechanische Erscheinung, sondern als die Folge einer Ausscheidung von Plasma aus den Blutkörperchen zu betrachten ist. Das Defibrinieren und die Verdünnung des Blutes scheinen zu bewirken, daß die Blutkörperchen ihr Plasma fester zurückhalten als im nativen Blut und daher länger schwimmen, während sie sich erst bei der Plasmaabgabe zu Boden senken. Daß hierbei außer dem Plasma auch andere Proteïnstoffe austreten, ist nicht unwahrscheinlich, um so weniger, als die Bestimmungen der Blutkörperchentrockensubstanz höchst schwankende Werte (35—40 Proz.) ergeben haben[2]).

Hiernach würde im cirkulierenden Blute viel weniger freies Plasma vorhanden sein, als sich bei der Sedimentierung abgescheidet. Dennoch ist natürlich nur das letztere einer Bestimmung zugänglich.

Die Ermittelung des Gewichtsverhältnisses der feuchten Blutkörperchen gegenüber dem Plasma kann nach einem Vorschlage von HOPPE-SEYLER[3]) etwa in der Weise geschehen, daß man frisches Blut (ca. 30—40 ccm) in einem verschließbaren Bechergläschen auffängt, das Fibrin durch Schlagen mit einem Fischbeinstäbchen zur Ausscheidung bringt und das Ganze wägt. Dann wird das Blut mit dem 10fachen Volumen einer verdünnten Kochsalzlösung (vergl. S. 142) gemischt und das Fibrin mit Hilfe eines Koliertuches entfernt, worauf man durch wiederholtes Centrifugieren und Auswaschen mit Chlornatriumlösung die abgesetzten Zellen von allen Serumbestandteilen befreit. Nach dem Zusatz von viel Alkohol lassen sich endlich die Blutkörperchen, nur noch durch Kochsalz verunreinigt, auf ein gewogenes Filter bringen, zur Entfernung der Fette, Lecithine und Cholestearine mit warmem Alkohol und Aether auswaschen, trocknen und wägen. Verascht man dieselben hierauf und zieht das Gewicht der Asche mit Ausnahme des (aus dem Blutfarbstoff stammenden) Eisenoxydes vom Gewicht der trockenen Blutkörperchen ab, so erhält man das Gewicht aller Proteïnstoffe, welche in den Blutkörperchen eines bekannten Blutquantums enthalten sind.

Weiter wird von einer zweiten Portion desselben Blutes, in welcher zunächst zweckmäßig ebenfalls das Fibrin zur Ausscheidung gebracht wird, das Gesamtgewicht und dann, wie vorher, durch Alkoholfällung, Ausziehen des Niederschlages mit warmem Alkohol und Aether, Trocknen, Wägen und Veraschen die Summe der Proteïnstoffe, mit Einschluß des Fibrins, bestimmt. Subtrahiert man von dem erhaltenem Wert den für die Proteïnstoffe der Blutkörperchen gefundenen, nachdem man beide Zahlen auf 100 gr Blut umgerechnet hat, so kennt man auch das Gewicht der im Plasma enthaltenen Proteïnstoffe.

---

1) E. BIERNACKI, Ueber die Beziehung des Plasmas zu den roten Blutkörperchen etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 209.

2) Vergleiche die Litteraturangaben bei BIERNACKI, a. a. O. S. 223.

3) Vgl. F. HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, Handbuch d. physiolog.-chemischen Analyse, 1893, S. 418—420.

Endlich wird in einem gewogenem Quantum reinen Plasmas, welches man durch starke Abkühlung einer Blutprobe des nämlichen Tieres gewinnen kann, eine Eiweißbestimmung ausgeführt.

Aus diesen drei Daten läßt sich nunmehr ohne weiteres die Gewichtsmenge des Plasmas in 100 g Blut berechnen, während sich das Gewicht der feuchten Blutkörperchen aus der Differenz zwischen dem Gewicht des Blutes und des Plasmas ergiebt.

Das eben besprochene Verfahren ist indessen nur brauchbar bei Blutarten, deren Körperchen sich in dem mit Kochsalzlösung verdünnten Serum verhältnismäßig leicht und vollkommen absetzen. Es eignet sich daher namentlich für die Analyse des Menschen- und Pferdeblutes, sowie für Vogel-, Amphibien- und Fischblut, falls man in den letzteren Fällen zur Verdünnung des Serums und zum Auswaschen der Blutkörperchen statt der Kochsalzlösung Natriumsulfatlösung von entsprechender Konzentration anwendet. Denn in kochsalzhaltigem Wasser quellen die Nukleïne, welche in den kernhaltigen roten Blutkörperchen der zuletzt genannten Tiere sich vorfinden. Für die Untersuchung von Rind- und Schweineblut dagegen ist diese Methode weniger zu empfehlen.

Ein weiteres, ebenfalls von Hoppe-Seylfr [1]) angegebenes Verfahren zur Bestimmung des Gewichtsverhältnisses zwischen Plasma und Blutkörperchen beruht auf der Ueberlegung, daß man dieses Verhältnis ermitteln kann, wenn sich im Plasma eine ihrem Gewichte nach bestimmbare Substanz ausschließlich findet, welche in den Blutkörperchen nicht vorkommt. Eine solche Substanz ist aber der Faserstoff, wenn man von den Fibrinspuren, welche sich beim Vermischen von Blutkörperchen mit Wasser bilden, absieht.

Wägt man das aus einer gewogenen Quantität Blut beim Schlagen sich bildende Fibrin gehörig im ausgewaschenen und getrockneten Zustande und ebenso in einer gewogenen Quantität Plasma desselben Blutes, so ist durch einfache Rechnung zu finden, wieviel Plasma das Blut enthält. Zieht man dann vom Gewichte des ganzen Blutes das Gewicht des Plasmas ab, so erhält man das Gewicht der feuchten Blutkörperchen. Besonders brauchbar ist dieses Verfahren für Menschen- und Pferdeblut.

Auf ganz demselben Prinzip beruht die Methode von Bunge [2]), nach welcher das Natron im Blutplasma bestimmt wird. Dieses fehlt bei vielen Tieren, namentlich beim Pferde und Schwein, wahrscheinlich vollkommen in den Körperchen. Dagegen enthalten die Blutzellen vom Hund und vom Rind reichlich Natron. Für letztere Blutarten ist also das Natronverfahren nicht zu verwenden.

Die nach den eben mitgeteilten Methoden vorgenommenen Gewichtsbestimmungen der feuchten Blutkörperchen und des Plasmas haben nicht nur bei den verschiedenen Tieren, sondern auch bei verschiedenen Individuen derselben Species sehr differierende Werte ergeben. Die vorliegenden Analysen sind, unter Vernachlässigung des ausgeschiedenen Fibrins, nur auf das Serum berechnet.

---

1) Vgl. Hoppe-Seyler u. Thierfelder, a. a. O. S. 417.

2) G. Bunge, Zur quantitativen Analyse des Blutes, Zeitschr. f. Biolog., Bd. 12, 1876, S. 191.

Hiernach kommen

beim Menschen [1])	im Mittel auf 48 Proz. Blutkörp.	52 Proz. Serum
„ Pferd [2])	„ „ 53 „	„ 47 „ „
„ Schwein [3])	„ „ 43,5 „	„ 56,5 „ „
„ Rind [3])	„ „ 32 „	„ 68 „ „
„ Hund [4])	„ „ 35,7 „	„ 64,3 „ „

Die roten Blutkörperchen.

Sie bilden beim Menschen und den meisten Säugern runde bikonkave Scheiben, welche keine Kerne führen. Einen solchen besitzen dagegen die elliptischen, ebenfalls bikonkaven roten Blutzellen des Kamels, des Lamas, sowie der Vögel, Fische [5]), Reptilien und Amphibien, von denen namentlich letztere erheblich größer sind als die roten Blutkörperchen des Menschen.

Auch die Anzahl der roten Blutzellen wechselt bei den verschiedenen Tierarten. Besonders reich daran ist das Blut der Fleischfresser, sehr arm dagegen dasjenige der Kaltblüter. Beim Menschen finden sich etwa 4,5 bis 5 Millionen roter Blutkörperchen in einem Kubikmillimeter Blut [6]).

In neuerer Zeit hat man die Wahrnehmung gemacht, daß die Bewohner hoch gelegener Oertlichkeiten bedeutend mehr rote Blutkörperchen in ihrem Blut aufweisen, als dies in der Norm der Fall ist. So fand zuerst VIAULT [7]) bei den Bewohnern der Hochplateaus von Südamerika 6,5 bis gegen 8 Millionen roter Blutkörperchen im Kubikmillimeter Blut. Begeben sich ferner Menschen aus der Ebene

---

1) H. ARRONET, Quantitative Analyse des Menschenblutes, Inaug.-Dissert., Dorpat 1887. Vergl. dagegen HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 185.

2) G. BUNGE, Zur quantitativen Analyse des Blutes, Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, 1876, S. 191. Hiervon sehr abweichende Resultate fand beim Pferdeblut HOPPE-SEYLER. Vgl. Virchow's Arch. Bd. 12, 1857, S. 488 sowie Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 185.

3) G. BUNGE, a. a. O.

4) Analyse von HOHLBECK, vgl. HOPPE-SEYLER, Physiolog. Chemie, 1881, S. 447.

5) Nur Petromyzon besitzt runde kernhaltige Blutkörperchen.

6) Ueber die Methoden der Blutkörperchenzählung vergl. MALASSEZ, Compt. rend., 1872 sowie Arch. de Physiol., 1874, GOWERS, Lancet, 1877, sowie besonders R. THOMA, Die Zählung der weißen Zellen des Blutes, Virchows Arch., Bd. 87, 1882, S. 201.

7) P. VIAULT, Ueber die bedeutende Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen bei den Bewohnern der Hochplateaus von Südamerika, Compt. rend., Bd. 111, 1891, S. 917 u. Bd. 112, 1891, S. 295 sowie Compt. rend. soc. biol., Bd. 44, 1892, S. 569. A. MÜNTZ, Ueber die Bereicherung des Blutes an Hämoglobin, abhängig von den Existenzbedingungen, Compt. rend., Bd. 112, 1891, S. 298. F. EGGER, Ueber Veränderungen des Blutes im Hochgebirge, Verhandl. des XII. Congr. f. innere Med., Wiesbaden 1893, S. 262. A. ROLLET, Betrachtungen über die Mauserung des Blutes, Wiener klin. Wochenschr. 1894, No. 31, S. 577, sowie A. MERCIER, Arch. de Physiol., Bd. 26, 1895, No. 4, S. 769.

auf hochgelegene Punkte, so tritt diese Blutveränderung im Laufe von etwa 14 Tagen ein, während sie umgekehrt in derselben Zeit beim Aufenthalt in der Ebene wieder verschwindet. Ganz dieselben Beobachtungen sind auch an verschiedenen Tieren gemacht worden. Da es bekannt ist, daß der Blutfarbstoff den an ihn locker gebundenen Sauerstoff beim Sinken des äußeren Luftdrucks unter einer bestimmten Grenze allmählich in Freiheit setzt, so scheint es zunächst, daß nur durch diese an hoch gelegenen Orten eintretende Vermehrung der roten Blutkörperchen, denen eine entsprechende Steigerung des sauerstoffbindenden Blutfarbstoffs entspricht, die betreffenden Individuen imstande wären, trotz der Verminderung des Luftdrucks, den Sauerstoff im Blut normal zu erhalten. Indessen kann diese Erscheinung der Blutkörperchenvermehrung nach den Untersuchungen von Fränkel und Geppert[1]), sowie von Hüfner[2]) nicht als eine regulierende, sondern höchstens als eine prophylaktische betrachtet werden. Letzterer hat nämlich festgestellt, daß die Entbindung des Sauerstoffs von dem Blutfarbstoff erst bei einem Luftdruck von 358 mm Hg, also nicht ganz der Hälfte des normalen, beginnt, welchem eine Höhe von 5961 m entspricht. Eine solche Luftdruckerniedrigung ist aber bei den vorliegenden Befunden nie erreicht worden.

Eine Verminderung der Anzahl der roten Blutkörperchen ist unter pathologischen Verhältnissen, namentlich nach größeren Blutungen, sowie bei chronischen Anämien nachgewiesen.

Einzeln unter dem Mikroskop betrachtet, erscheinen die roten Blutzellen als durchsichtige, glatte und schwach gelblich-grün gefärbte Gebilde, welche sehr biegsam, weich und elastisch sind. Im unbewegten Blut lagern sie sich gern mit den Oberflächen aneinander und stellen so geldrollenförmige Säulen dar.

Die rote Färbung wird durch den wichtigsten Bestandteil dieser Gebilde, den eisenhaltigen Blutfarbstoff oder das Hämoglobin, hier in der Form des Oxyhämoglobins vorhanden, bedingt, welches beim Menschen etwa 13 Proz. vom Gewicht des Gesamtblutes, 40,4 Proz. vom Gewicht der feuchten Blutkörperchen und 95,5 Proz. vom Gewicht aller organischen Stoffe derselben ausmacht[3]). Sämtliche übrigen Bestandteile der roten Blutkörperchen werden als „Stroma“ zusammengefaßt und stellen in ihrer Gesamtheit eine Art Protoplasma vor, in welchem der Blutfarbstoff eigentümlich gebunden ist.

Will man das krystallisierende Oxyhämoglobin vom Stroma trennen und rein darstellen, so sind zunächst die Blutzellen im defibrinierten Blut durch wiederholtes Centrifugieren und Auswaschen

1) Fränkel u. Geppert, Ueber die Wirkungen der verdünnten Luft auf den Organismus, Berlin 1883, S. 47.

2) G. Hüfner, Neue Versuche über die Tension des Sauerstoffs im Blute und in Oxyhämoglobinlösungen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 584 u. Bd. 13, 1889, S. 288 sowie Du Bois' Arch., 1890, S. 1. Vergl. auch P. Regnard, Die Ursachen der Bergkrankheit, Compt. rend. Soc. biol. 1894, S. 365.

3) Vgl. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol-Chem., Bd. 15, 1891, S. 181 und 186.. Ueber die Quantitätsverhältnisse des Hämoglobins verschiedener Säugetiere vgl. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen, 1868, S. 391 u. G. Jüdell, ebendas., S. 386. Besonders wenig Hämoglobin findet sich im Blut der Kaltblüter.

mit Kochsalzlösung vom Serum vollkommen zu isolieren, wie dies schon oben beschrieben wurde.

Den Blutkörperchenbrei bringt man sodann mit nicht zu viel Wasser in einen Scheidetrichter, giebt etwa ebensoviel Aether hinzu, schüttelt einigemal durch und filtriert die untere dunkelrote wäßrige Lösung nach ihrer Scheidung von der ätherischen Schicht durch ein Papierfilter.

Die klare wäßrige Flüssigkeit wird durch Einstellen in Eiswasser auf 0° abgekühlt und genau mit dem viertel Volumen absoluten Alkohols versetzt, der gleichfalls vorher auf 0° abgekühlt wurde. Läßt man nunmehr die Mischung bei —2 bis —10° C wenigstens 24 Stunden stehen, so erfolgt während dieser Zeit bei allen Blutarten die Krystallisation des Oxyhämoglobins.

Indessen tritt eine partielle Krystallbildung bei Meerschweinchen-, Ratten-, Eichhörnchen- oder Hundeblut meist schon nach dem Schütteln der Blutkörperchen mit Wasser und Aether ein, so daß beim nachfolgenden Filtrieren der wäßrigen Blutfarbstofflösung ein nicht geringer Anteil der Oxyhämoglobinkrystalle auf dem Filter zurückbleibt. In diesem Falle löst man dieselben mit nicht zu viel Wasser vorsichtig bei 30—40° C, filtriert schnell, läßt auf 0° erkalten, fügt ein viertel Volumen stark abgekühlten Alkohols hinzu und läßt wie oben bei -2° C stehen.

Auf jeden Fall sind die erhaltenen Blutfarbstoffkrystalle, gleichviel ob sie sich langsam oder, wie bei den genannten Tierarten, schnell bilden, abzufiltrieren, zwischen Fließpapier abzupressen und zur völligen Reinigung in der beschriebenen Weise mehrfach umzukrystallisieren [1]).

Unsere Kenntnisse über den Blutfarbstoff sind namentlich durch Hoppe-Seyler [2]) begründet worden, welcher auch die Krystallisierbarkeit desselben zuerst in unzweifelhafter Weise demonstrierte.

Das Oxyhämoglobin muß als die Sauerstoffverbindung eines anderen Farbstoffs, des dunkel purpurfarbenen Hämoglobins betrachtet werden. Letzteres ist in den Venen ausschließlich enthalten, während das hellrote Oxyhämoglobin hauptsächlich dem arteriellen Blut angehört [3]). Da sich beide Farbstoffe in den unversehrten Blutkörperchen gegen gewisse Reagentien anders verhalten als im freien Zustande, sind das Oxyhämoglobin und das Hämoglobin nach der Ansicht von Hoppe-Seyler [4]) erst Zerfallsprodukte zweier anderer, in den Blutkörperchen vorhandener Pigmente — des „Arterins" und des „Phlebins", welche bei der Auflösung der Blutzellen in Lecithin und die erstgenannten Blutfarbstoffe zerfallen.

---

1) Vgl. hierüber Hoppe-Seyler, Medicin.-chem. Untersuchungen, Berlin 1867, Heft 2, S. 170, sowie Hoppe-Seyler u. Thierfelder, Handb. der physiolog.-chem. Analyse, 1893, S. 274. Ferner: O. Zinoffsky, Ueber die Größe des Hämoglobinmoleküls, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 18—24.

2) Vgl. besonders Hoppe-Seyler, Medicinisch-chemische Untersuchungen, Berlin 1866—1871 sowie Zeitschr. f. physiol. Chemie.

3) Vgl. Hoppe-Seyler, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1864, No. 52.

4) Hoppe-Seyler, Beiträge zur Kenntnis der Eigenschaften des Blutfarbstoffs, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 477.

Das Oxyhämoglobin der verschiedenen Tiere ist keineswegs identisch. Dies ergiebt sich sowohl aus der differierenden Krystallform, dem wechselnden Krystallwassergehalt und der verschiedenen Löslichkeit, als auch aus der abweichenden elementaren Zusammensetzung und der ungleichen Resistenz der einzelnen Blutfarbstoffe gegen zersetzende Reagentien [1]).

Während das Oxyhämoglobin des Menschenblutes nur mikroskopisch wahrnehmbare rhombische Nadeln bildet, erscheinen die Krystalle des Blutfarbstoffs vom Pferde oft als makroskopische, mehrere Millimeter lange vierseitige Prismen, diejenigen vom Meerschweinchen, der Ratte und mancher Vögel als wohlausgebildete rhombische Tetraëder, die des Eichhörnchens und des Hamsters als hexagonale sechsseitige Tafeln [2]). Der Krystallwassergehalt ist auf 3—10 Proz. bestimmt worden.

Die verschiedene Löslichkeit der Oxyhämoglobine bedingt die größere oder geringere Leichtigkeit der Darstellung ihrer Krystalle. Am günstigsten verhält sich in dieser Beziehung der Farbstoff aus Meerschweinchen-, Ratten- oder Eichhörnchenblut; auch Pferde-, Hunde-, Katzen- und Mäuseblut ist sehr geeignet, während das leicht lösliche Oxyhämoglobin aus Schweine- und Rinderblut nur sehr schwer krystallisiert zu erhalten ist.

Die besonders leichte Krystallisierbarkeit des Farbstoffs aus Meerschweinchen-, Ratten- und Eichhörnchenblut läßt sich demonstrieren, wenn man einige Blutstropfen dieser Tiere mit dem gleichen Volumen Wasser auf einem Objektträger verreibt. Die Krystallisation ist dann unter dem Mikroskop zu verfolgen.

Nach den Resultaten der zahlreich vorliegenden Analysen [3]) der Oxyhämoglobine differiert die elementare Zusammensetzung derselben nicht nur bei den verschiedenen Tieren, sondern auch bei verschiedenen Individuen derselben Species so erheblich, daß es sehr fraglich bleibt, ob es je gelungen ist, völlig reine Blutfarbstoffkrystalle darzu-

---

1) E. Körber, Ueber Differenzen des Blutfarbstoffs, Inaug.-Diss., Dorpat 1866, sowie besonders F. Krüger, Ueber die ungleiche Resistenz des Blutfarbstoffs verschiedener Tiere gegen zersetzende Agentien, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 318.

2) Vgl. hierüber besonders die zusammenfassende Abhandlung von W. Preyer, Die Blutkrystalle, Jena 1871, sowie Halliburton, Medizin. Centralblatt, 1886, S. 862 (Ref. nach British med. Journ., 1886, II).

3) Hoppe-Seyler, Medicin.-chem. Untersuchungen, Heft 3, 1868, S. 370. Derselbe und Kossel, Das Oxyhämoglobin des Pferdeblutes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 150. J. Otto, Ueber das Oxyhämoglobin des Schweines, ebendas., Bd. 7, 1883, S. 57. Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der Blutfarbstoffe (vom Pferde), Pflügers Arch., Bd. 31, 1883, S. 240. M. Bücheler, Beiträge zur Kenntnis des Pferdeblutfarbstoffs, Inaug.-Diss., Tübingen 1883. G. Hüfner, Ueber das Oxyhämoglobin des Pferdes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 358 sowie Beiträge zur Physiologie, Festschrift für C. Ludwig, Leipzig 1887. O. Zinoffsky, Ueber die Größe des Hämoglobinmoleküls (vom Pferde), Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 16. A. Jaquet, Elementaranalyse des Hundeblut-Hämoglobins, ebendas., Bd. 12, 1888, S. 285 sowie Bd. 14, 1890, S. 289.

stellen. Aus diesem Grunde scheint es gewagt, Formeln für ein Oxyhämoglobin auf Grund der vorhandenen Analysen aufzustellen.

So fanden zum Beispiel in den Pferdeblutkrystallen HOPPE-SEYLER und KOSSEL [1]) 54,87 Proz. Kohlenstoff, 0,47 Proz. Eisen und 0,65 Proz. Schwefel, während die unter der Leitung von BUNGE mit größter Sorgfalt ausgeführten Analysen von ZINOFFSKY [2]) nur einen Kohlenstoffgehalt von 51,15 Proz., einen Eisengehalt von 0,34 Proz., sowie einen Schwefelgehalt von 0,39 Proz. ergaben. Im übrigen wird für die verschiedenen Oxyhämoglobine ein Stickstoffgehalt von 16,09 bis 17,94 Proz., sowie ein Wasserstoffgehalt von 6,76 — 7,39 Proz. angegeben.

Die aus Vogelblut dargestellten Blutfarbstoffkrystalle enthalten ferner auch Phosphor [3]). Doch ist es sicher, daß dieser Phosphorgehalt nur der Nukleïnsäure zukommt, welche aus den Kernen der roten Vogelblutkörperchen stammt und sich dem Blutfarbstoff beimischt [4]).

Das Oxyhämoglobin jeder Herkunft ist besonders in sehr verdünnten kohlensauren Alkalien, aber auch in reinem Wasser unverändert [5]) löslich, selbst wenn dasselbe etwas Alkohol enthält. In absolutem Alkohol dagegen ist der Blutfarbstoff ganz unlöslich und geht schon nach kurzdauernder Berührung mit demselben in den koagulierten Zustand über. Das Koagulat, welches oft noch als Pseudomorphosen die Krystallform des Oxyhämoglobins zeigt, ist als „Parahämoglobin" bezeichnet worden [6]). Dasselbe ist indessen nach HOPPE-SEYLER [7]) keineswegs eine chemische Verbindung, sondern nur das Gemisch der Zersetzungsprodukte des Blutfarbstoffs.

Die meisten Schwermetallsalze fällen das Oxyhämoglobin aus seinen Lösungen, nur das neutrale und basische Bleiacetat machen hiervon eine Ausnahme. Indessen tritt beim Stehen des Blutfarbstoffs mit den Bleisalzen allmählich eine Zersetzung ein, worauf die Zersetzungsprodukte Fällungen geben.

Völlig trockenes Oxyhämoglobin ist recht beständig. Man kann es in diesem Zustande auf 100° C erhitzen, ohne daß es sich dabei verändert. Dagegen beobachtet man bei der Aufbewahrung des Blutfarbstoffs im feuchten Zustande bald eine Zersetzung. Dieselbe erfolgt momentan unter Ausscheidung von koaguliertem Eiweiß, wenn man die wäßrige Lösung des Oxyhämoglobins auf etwa 80° C erhitzt.

---

1) F. HOPPE-SEYLER u. KOSSEL, a. a. O.

2) O. ZINOFFSKY, a. a. O.

3) Vgl. HOPPE-SEYLER, Medizin.-chem. Untersuchungen, Heft 3, 1868, sowie besonders A. JAQUET, Beiträge zur Kenntnis des Blutfarbstoffs, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 292 u. ff.

4) Y. INOKO, Einige Bemerkungen über phosphorhaltige Blutfarbstoffe, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 57.

5) Vgl. G. HÜFNER, Wirkt ausgekochtes, völlig sauerstofffreies Wasser zersetzend auf Oxyhämoglobin? ebendas., Bd. 10, 1886, S. 218.

6) M. NENCKI u. S. SIEBER, Untersuchungen über den Blutfarbstoff, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 18, 1885, S. 392. M. NENCKI, Ueber das Parahämoglobin, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 20, 1886, S. 332.

7) F. HOPPE-SEYLER, Ueber Blutfarbstoffe und ihre Zersetzungsprodukte, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 334.

Für die Erkennung des Oxyhämoglobins sind besonders seine zuerst von HOPPE-SEYLER untersuchten Lichtabsorptionsverhältnisse wichtig [1]). Der Farbstoff zeigt nämlich in passender Verdünnung zwei Absorptionsstreifen, den einen bei D und einen anderen breiteren, aber weniger scharf begrenzten bei E, welch letzterer auch bei allmählich eintretender Verdünnung zuerst verschwindet. In einer Flüssigkeitsschicht von 1 cm Dicke sind beide Absorptionsstreifen noch bei einem Gehalt der Lösung von 0,01 Proz. Oxyhämoglobin deutlich zu erkennen.

Das Oxyhämoglobin ist eine chemische Verbindung von 1 Molekül Hämoglobin mit 1 Molekül Sauerstoff. Letzterer wird bei der Atmung an die Gewebe abgegeben und kann deshalb als „respiratorischer Sauerstoff" bezeichnet werden. Derselbe ist sehr locker gebunden, so daß er bereits im Vakuum unter einer Dissociation des Oxyhämoglobinmoleküls vollkommen entweicht.

Daß thatsächlich das Oxyhämoglobin den Charakter einer molekularen chemischen Verbindung besitzt, folgt, abgesehen von seinem specifischen Spektrum [2]), aus dem Befunde, daß eine bestimmte Menge in Wasser gelösten Oxyhämoglobins (vom Hunde) beim Evakuieren wenigstens annähernd so viel Sauerstoff an den luftleeren Raum abgiebt, als das angegebene molekulare Verhältnis theoretisch verlangt. Ganz dasselbe läßt sich beim Einleiten von Kohlenoxyd in eine Oxyhämoglobinlösung von bekanntem Gehalt feststellen [3]). Unter diesen Umständen wird nämlich der Sauerstoff im Oxyhämoglobin durch das Kohlenoxyd ersetzt und zwar durch ein gleiches Volumen dieses Gases. Schon letztere Thatsache spricht wenigstens für eine chemische Bindung des Sauerstoffs im Molekül des Blutfarbstoffs. Ebenso wie das Kohlenoxyd wirkt auch das Stickoxyd, welches seinerseits wieder das Kohlenoxyd aus dessen Hämoglobinverbindung zu verdrängen vermag. Bringt man endlich eine durch irgend welche Maßnahmen vom respiratorischen Sauerstoff völlig befreite Blutfarbstofflösung wieder mit Sauerstoff zusammen, so nimmt sie davon eine Menge auf, welche einem Molekül Sauerstoff für je ein Molekül Hämoglobin entspricht [4]). Daß bei dieser Sauerstoffbindung der Eisengehalt des Blutfarbstoffs eine Rolle spielt, ist nicht unwahrscheinlich. Bei dieser Annahme würde ein Atom Eisen zwei bis drei Atome Sauerstoff binden müssen.

---

1) Vgl. HOPPE-SEYLER, Virchows Arch., Bd. 23, 1862, S. 8.

2) Vgl. HOPPE-SEYLER, Virchow's Arch., Bd. 29, 1864, S. 598 sowie Mediz.-chem. Untersuchungen, Heft 2, 1868, S. 191.

3) Vgl. besonders DYBKOWSKY, Hoppe-Seyler's medic.-chem. Untersuchungen, Heft 1, 1866, S. 117. G. HÜFNER, Ueber die Quantität Sauerstoff, welche 1 g Hämoglobin zu binden vermag, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 317 und S. 386. Derselbe, Ueber die Bestimmung des Hämoglobin- und Sauerstoffgehaltes im Blute, ebendas., Bd. 3, 1879, S. 1. Vergl. ferner J. MARSHALL, Bestimmung des Molekulargewichts vom Hundehämoglobin durch Verdrängung des Kohlenoxyds seiner Kohlenoxydverbindung mittels Stickoxyd, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 81, sowie R. KÜLZ, ebend., S. 384. G. HÜFNER, Ueber das Oxyhämoglobin des Pferdes, ebend., Bd. 8, 1884, S. 363—365.

4) Vgl. W. PREYER, Beobachtungen und Versuche über das Hämoglobin, Inaug.-Dissert., Bonn, 1866, S. 19.

Das Oxyhämoglobin wird nicht nur im Vakuum vollkommen zu Hämoglobin reduciert. Dasselbe geschieht vielmehr auch, wenn man einen Strom indifferenten Gases, zum Beispiel Wasserstoff, Stickstoff oder Kohlensäure durch seine Lösung leitet. Ebenso wirken wohl die meisten Reduktionsmittel, wie Schwefelammonium und die Fäulnis [1]). Dagegen scheint durch gewisse reducierende Agentien wie Hydrosulfit, nur ein Teil des durch Evakuieren eliminierbaren Sauerstoffs dem Oxyhämoglobin entzogen zu werden. Es resultiert ein Farbstoff, welcher in Bezug auf seinen Sauerstoffgehalt zwischen dem Oxyhämoglobin und Hämoglobin steht und als „Pseudohämoglobin" bezeichnet wird. Derselbe zeigt übrigens die Absorptionserscheinungen des völlig reduzierten Blutfarbstoffs [2]).

Bohr [3]) hat in neuerer Zeit behauptet, daß in jedem Blut neben dem gewöhnlichen Oxyhämoglobin mindestens noch drei andere Verbindungen des Hämoglobins mit Sauerstoff existierten, die alle dieselben spektroskopischen Erscheinungen zeigten, jedoch den respiratorischen Sauerstoff in wechselnder Menge enthielten. Diese Anschauung, welche den allgemeinen Vorstellungen über die Natur des Oxyhämoglobins durchaus widersprechen würde, kann durch die Untersuchungen von Hüfner [4]) als widerlegt gelten, nach welchen es sich bei den verschiedenen Blutfarbstoffen von Bohr um Gemische von reinem Oxyhämoglobin mit Zersetzungsprodukten desselben handelt.

Das Studium der Zersetzung des Blutfarbstoffs hat gezeigt, daß er zu den Proteïden gehört. Schon infolge seiner bei 80° C erfolgenden Koagulation zerfällt das Oxyhämoglobin in Eiweiß, welches sich aus der wäßrigen Lösung als Gerinnsel abscheidet, und in ein eisenhaltiges Pigment, das sogenannte Hämatin. Letzteres läßt, aus den Oxyhämoglobinen verschiedener Herkunft dargestellt, keine chemischen Differenzen erkennen [5]). Ebenso wie durch heißes Wasser wird das Oxyhämoglobin schon beim Behandeln mit sehr verdünnten Säuren, Magen- oder Pankreassaft, sowie mit stärkeren fixen Alkalien, namentlich schnell beim Erwärmen, zerlegt. Beständiger ist das Oxyhämoglobin gegen verdünntes Ammoniak. Bei diesen Zersetzungen durch Säuren oder Alkalien entstehen im allgemeinen neben dem Hämatin Acidalbumin beziehungsweise Albuminat, welche meist in der Zersetzungsflüssigkeit gelöst bleiben.

Dem nach der unten zu beschreibenden Methode rein darge-

---

1) Vgl. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 125.

2) Vgl. M. Siegfried, Ueber Hämoglobin, Du Bois' Arch., 1890, S. 185.

3) Chr. Bohr, Ueber die Verbindungen des Hämoglobins mit Sauerstoff, sowie „Ueber 'die specifische Sauerstoffmenge' des Blutes und die Bedeutung derselben für den respiratorischen Stoffwechsel", Centralbl. f. Physiologie, Bd. 4, 1890, S. 249 und 254. Vgl. auch dessen Abhandlungen im Skandin. Arch. f. Physiologie, Bd. 3, 1891, S. 69, 76 u. 101.

4) G. Hüfner, Neue Versuche zur Bestimmung der Sauerstoffkapacität des Blutfarbstoffs, Du Bois' Arch., 1894, S. 130.

5) Nencki und Sieber, Die Darstellung und Zusammensetzung der Häminkrystalle und des Hämatins, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 18, 1884, S. 401 und Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 17, 1884, S. 2267 sowie Bd. 18, 1885, S. 392.

stellten Hämatin soll nach NENCKI und SIEBER[1]) die Zusammensetzung $C_{32}H_{32}N_4O_4Fe$ zukommen. Dasselbe besitzt eine blauschwarze, metallglänzende Farbe, ist aber noch nicht krystallisiert erhalten worden. Man kann dasselbe bis auf 180° C erhitzen, ohne daß es sich zersetzt.

Wird dagegen Oxyhämoglobin unter Zusatz von sehr wenig Kochsalz in Eisessig gelöst und die Flüssigkeit erhitzt, so fällt die salzsaure Verbindung des Hämatinanhydrides, das sogenannte „Hämin", in charakteristischen mikroskopischen Krystallen aus[2]), welche mit Alkohol und Aether gewaschen nach NENCKI und SIEBER[3]) die Zusammensetzung $C_{32}H_{30}N_4O_3Fe.ClH$ besitzen. Dieselben bilden ein blauschwarzes, metallglänzendes Krystallpulver, welches mikroskopisch betrachtet aus langgezogenen rhombischen Plättchen besteht, die im durchfallenden Lichte braun erscheinen.

Das Hämin ist, gleich dem Hämatin, weder in Wasser, noch in Alkohol oder Aether löslich, nur sehr wenig löst es sich in Eisessig und in verdünnten Mineralsäuren, dagegen wird es leicht von verdünnten alkalischen Flüssigkeiten sowie von säurehaltigem Alkohol aufgenommen, indem es erstere in dicken Schichten rot, in dünnen grünlich, letzteren dagegen braun färbt. Die alkalischen Lösungen werden durch Kalk oder Barytlösung gefällt.

Die leicht zu isolierenden Häminkrystalle können zur Reindarstellung auch des Hämatins verwendet werden[4]). Zu diesem Zwecke löst man dieselben in sehr verdünnter Kalilauge und übersättigt die Flüssigkeit mit sehr verdünnter Salzsäure. Hierbei fällt das Hämatin völlig rein in braunen Flocken aus, welche mit heißem Wasser vollkommen chlorfrei gewaschen und bei ca. 120° C getrocknet werden.

Behandelt man Hämatin oder die Häminkrystalle mit konzentrierter Schwefelsäure, mit rauchender Salzsäure von 180°[5]) oder mit Eisessig und Bromwasserstoff[6]), so wird das Eisen vollkommen abgespalten, und es entsteht beim nachträglichen Verdünnen der Flüssigkeiten, unter Aufnahme von Wasser, ein dem Bilirubin isomeres Pigment (vergl. Teil I, S. 171), welches von HOPPE-SEYLER als „Hämatoporphyrin" bezeichnet ist. Dasselbe bildet mit verdünnten Mineralsäuren tief rot gefärbte Lösungen, aus welchen sich beim Neutralisieren der Farbstoff in braunen Flocken abscheidet. Wird das Pigment nach dem Auswaschen mit Wasser in verdünnter Salzsäure gelöst und diese Lösung im Vakuum verdunstet, so scheidet

---

1) NENCKI u. SIEBER, a. a. O. Vgl. hiergegen die älteren Analysen von HOPPE-SEYLER, Mediz.-chem. Untersuchungen, Heft 4, 1871, S. 528.

2) Ueber das nähere Verfahren bei der Darstellung der Häminkrystalle im großen vergl. HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, Handbuch der physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 219, sowie NENCKI u. SIEBER, a. a. O.

3) Zu derselben Formel gelangte in neuerer Zeit W. KÜSTER, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges., Bd. 27, 1894, S. 572.

4) HOPPE-SEYLER, Mediz.-chem. Untersuchungen, Heft 4, 1871, S. 523, sowie NENCKI u. SIEBER, a. a. O.

5) Vgl. HOPPE-SEYLER, Ueber Blutfarbstoffe und ihre Zersetzungsprodukte, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 331.

6) NENCKI u. SIEBER, Ueber das Hämatoporphyrin, Monatshefte für Chemie, Bd. 9, 1888, S. 115 sowie Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 24, 1888, S. 430.

sich allmählich salzsaures Hämatoporphyrin in braunen mikroskopischen Nadeln ab. Dieselben sind durch Absaugen von der Mutterlauge zu trennen und nochmals in verdünnter Salzsäure zu lösen. Uebersättigt man nunmehr die saure Flüssigkeit mit essigsaurem Natron, so fällt das freie Hämatoporphyrin als amorpher brauner Niederschlag aus, da dasselbe in verdünnter Essigsäure unlöslich ist. Es besitzt nach NENCKI und SIEBER die Zusammensetzung $C_{32}H_{36}N_4O_6$ [1]).

Die genannten Abkömmlinge des Oxyhämoglobins zeigen folgende spektroskopische Erscheinungen:

Das Hämatin (und Hämin) läßt in saurer Lösung einen scharfen Streifen zwischen C und D, näher an C, erkennen. Ein zweiter, viel breiterer, aber wenig scharfer Streifen füllt den ganzen Raum zwischen D und F aus, welcher sich aber bei genügender Verdünnung in drei Streifen auflöst, nämlich in einen Streifen bei D, einen solchen bei E und einen bei F. In alkalischer Lösung dagegen besitzt das Hämatin nur ein breites Absorptionsband um D, welches sich vorwiegend in den Raum nach C, aber auch nach E hin erstreckt.

Dem Hämatoporphyrin in saurer Lösung ist ein schmaler Absorptionsstreifen zwischen C und D, dicht an D, eigentümlich, ferner ein zweiter, erheblich breiterer und dunklerer Streifen zwischen D und E, nach D zu. In alkalischer Lösung dagegen zeigt das Hämatoporphyrin vier Absorptionsstreifen, nämlich einen zwischen C und D, nahe an D, einen zweiten und dritten zwischen D und E, jeder einer dieser Linien nahe, und einen vierten breiten und sehr dunkeln zwischen b und F [2]).

Auch das vom respiratorischen Sauerstoff freie Hämoglobin [3]) läßt sich in wohl ausgebildeten Krystallen erhalten. Doch erfolgt dessen Krystallisation wegen seiner größeren Löslichkeit bei weitem nicht so leicht als diejenige des Oxyhämoglobins. Schöne Hämoglobinkrystalle erhielt zuerst HÜFNER [4]), als er menschliches Blut 1 bis 2 Monate bei Sommertemperatur in zugeschmolzenen Röhren der Fäulnis überließ. Hierbei wird schon im Verlaufe von wenigen Tagen das Oxyhämoglobin vollständig reduziert, was sich an dem allmählichen Uebergang der hellroten Farbe der Flüssigkeit in eine prachtvoll purpurrote zu erkennen giebt. Nach einigen Wochen bemerkt man dann an den von der Flüssigkeit nicht bedeckten Stellen der Glaswandungen, besonders an der Spitze derselben, ganze Lagen oder Geschiebe von purpurroten, oft über 1 mm langen rechteckigen Tafeln, die durch ein kleines Spektroskop betrachtet, die specifischen Absorptionserscheinungen des sauerstofffreien Hämoglobins zeigen.

---

1) NENCKI und SIEBER, a. a. O. Vgl. hiergegen die Analysen von HOPPE-SEYLER, Mediz.-chem. Untersuchungen, Heft 4, 1871, S. 533 u. 540. Vgl. ferner NENCKI u. ROTSCHY, Zur Kenntnis des Hämatoporphyrins und des Bilirubins, Monatshefte für Chemie, Bd. 10, 1889, S. 568. Ueber die Reduktion des Hämatoporphyrins vergl. NENCKI u. ROTSCHY, a. a. O., sowie Teil I, S. 171.

2) HOPPE-SEYLER, Mediz.-chem. Untersuchungen, Berlin 1871, S. 530.

3) Vgl. S. 147.

4) G. HÜFNER, Ueber krystallinisches Hämoglobin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880. S. 382. Vgl. ferner NENCKI u. SIEBER, Venöse Hämoglobinkrystalle, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges., Bd. 19, 1886, S. 128 u. 410.

Das Hämoglobin ist nämlich gegen die Fäulnis auffallenderweise durchaus resistent, sobald einmal der locker gebundene Sauerstoff, was bald geschehen, verzehrt ist. Es zerfällt durch die Bakterienwirkung und auch durch den Pankreassaft durchaus nicht in Eiweiß und einen dem Hämatin entsprechenden Farbstoff, sondern bleibt vollkommen unverändert. Deshalb kann man selbst nach Jahren aus dem in gefaultem Blut enthaltenen Hämoglobin durch Schütteln mit Luft wieder reines Oxyhämoglobin herstellen [1]).

Die spektroskopischen Erscheinungen des Hämoglobins bestehen in einem nicht scharf begrenzten Absorptionsband zwischen D und E, etwas nach D zu verschoben. Schon beim gelinden Schütteln mit Luft verschwindet dieses Spektrum vollkommen und weicht demjenigen des Oxyhämoglobins. Letzteres kann dagegen durch Vermischen der Flüssigkeit mit Schwefelammonium oder STOKES' Reagens [2]) (ammoniakalische Ferrotartrat- oder besser Zinnchlorürlösung) wieder in das Hämoglobinspektrum verwandelt werden.

Das Hämoglobin nimmt nicht nur begierig Sauerstoff auf, um sich mit diesem zu Oxyhämoglobin zu vereinigen, sondern es verbindet sich auch energisch mit Kohlenoxyd und Stickoxyd, sowie auch mit Kohlensäure.

Ebenso wie durch Zersetzung mittels Säuren oder Alkalien aus dem Oxyhämoglobin Eiweiß und Hämatin entsteht, bildet sich bei der spaltenden Einwirkung dieser Agentien aus dem Hämoglobin bei Abwesenheit von Sauerstoff neben Eiweiß das sogenannte „Hämochromogen“ („reduziertes Hämatin“).

Dieses Pigment nimmt in alkalischer Lösung sehr begierig freien Sauerstoff auf, um damit in Hämatin überzugehen. In saurer Lösung dagegen verliert das Hämochromogen allmählich sein Eisen und verwandelt sich dann in Hämatoporphyrin [3]). Wegen dieser geringen Beständigkeit ist es nicht leicht, das Hämochromogen für die Analyse rein zu erhalten, wiewohl HOPPE-SEYLER [4]) den Farbstoff durch Erhitzen von Hämoglobin mit Natronlauge in einer Wasserstoffatmosphäre in Krystallen gewinnen konnte. Nach der Ansicht dieses Forschers ist das Hämochromogen eine Ferroverbindung, während das Hämatin sein Eisen als Ferriatom enthält.

Die alkalischen Lösungen des Farbstoffs besitzen eine schön kirschrote Farbe und erzeugen einen tiefschwarzen Absorptionsstreifen zwischen D und E, etwas mehr an D, und einen zweiten weniger dunkeln Streifen um E, welcher bis über b hinausreicht [5]).

---

1) HOPPE-SEYLER, Ueber die Fähigkeit des Hämoglobins, der Fäulnis sowie der Einwirkung des Pankreasferments zu widerstehen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 125—131.

2) Dieses Reagens ist vor dem Gebrauch frisch zu bereiten. Man löst hierzu 1 Teil „Zinnsalz“ (oder 1 Teil Eisenvitriol) in 10 Teilen Wasser, übersättigt diese Lösung mit 6 Teilen Ammoniak und filtriert.

3) Ueber die Darstellung des Hämatoporphyrins aus Hämatin vergl. HOPPE-SEYLER, Ueber Blutfarbstoffe und ihre Zersetzungsprodukte, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 331.

4) Vgl. HOPPE-SEYLER, Beiträge zur Kenntnis der Eigenschaften der Blutfarbstoffe, ebendas., Bd. 13, 1889, S. 495.

5) Vgl. auch STOKES, Proc. of the roy. Soc., 1864.

Zur Demonstration der Spektralerscheinungen des Hämochromogens kann man sich nach der Angabe von HOPPE-SEYLER[1]) dauernd eine Lösung dieses Farbstoffs verschaffen, wenn man in ein unten zugeschmolzenes Glasrohr 5—10 ccm filtriertes und entsprechend verdünntes Blutwasser giebt. In diese Röhre läßt man eine zweite, an einen massiven Stiel angeschmolzene, erheblich kürzere und etwas engere Glasröhre gleiten, welche ebenfalls unten zugeschmolzen und nicht ganz mit starker Natronlauge gefüllt ist. Nach dem vorsichtigen Zuschmelzen des weiten Rohres, wobei der Stiel des Einsatzes zu fixieren ist, läßt man den Apparat so lange bei warmer Temperatur stehen, bis die Blutfarbstofflösung infolge der eintretenden Fäulnis keine Spur von Oxyhämoglobinstreifen mehr zeigt. Kehrt man jetzt endlich die Röhre um, so entsteht durch die Einwirkung der Lauge auf das Hämoglobin reines Hämochromogen, welches keinen Sauerstoff aus der Luft aufnehmen kann und daher unverändert bleibt.

Ebenso erhält man auch Hämochromogen durch Vermischen einer bluthaltigen Flüssigkeit mit Natronlauge und Reduktion der so entstandenen alkalischen Hämatinlösung mittels des STOKES'schen Reagens oder durch Schwefelammonium.

Hämochromogenbildung läßt sich nach HOPPE-SEYLER[2]) häufig beobachten, wenn man bluthaltige Organe in Spiritus legt. Die unteren Schichten der weingeistigen Flüssigkeit zeigen dann nach einigen Tagen eine rosenrote bis purpurfarbene Färbung und ergeben die Spektralerscheinungen des Hämochromogens mit aller Schärfe, während die oberen Schichten des Alkohols durch Hämatin grau bis bräunlich verfärbt sind.

Durch eine eigentümliche molekulare Umwandlung des Oxyhämoglobins entsteht daraus das ihm isomere[3]) Methämoglobin.

Es bildet sich aus dem Blutfarbstoff durch eine Reihe von oxydierenden Mitteln, namentlich Nitriten, Kaliumpermanganat, Ferridcyankalium, aktiven Sauerstoff[4]), Wasserstoffsuperoxyd und anderen. Ferner ist nachgewiesen, daß beim Zusammentreffen von verdünnten Säuren oder Alkalien mit Oxyhämoglobin unter dem Einfluß dieser Agentien sich dieses stets erst in Methämoglobin verwandelt, bevor eine Spaltung in Eiweiß und Hämatin erfolgt.

Weiter geht Oxyhämoglobin beim Eintrocknen seiner wäßrigen Lösung in dünnen Schichten in Methämoglobin über. Ebenso bilden Oxyhämoglobinkrystalle beim Stehen an der Luft Pseudomorphosen von Methämoglobin.

Im Organismus findet sich Methämoglobin in Blutextravasaten, ferner im Blutplasma und im Harn nach vielen Vergiftungen, namentlich mit Nitriten und einer Reihe von Stoffen, welche Blutkörperchen

---

1) HOPPE-SEYLER, Weitere Mitteilungen über die Eigenschaften des Blutfarbstoffs, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 138.

2) HOPPE-SEYLER, ebendas., Bd. 10, 1886, S. 335.

3) Vgl. besonders HOPPE-SEYLER, Die Zusammensetzung des Methämoglobins und seine Umwandlung in Oxyhämoglobin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 150. „Ueber das Methämoglobin“, ebendas., Bd. 6, 1882, S. 166, sowie namentlich auch G. HÜFNER u. R. KÜLZ, Ueber den Sauerstoffgehalt des Methämoglobins, ebendas., Bd. 7, 1883, S. 366.

4) Vgl. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 152.

zur Auflösung bringen [1]). Dieselbe Erscheinung ist nach Hautverbrennungen oft beobachtet worden. Uebrigens ist zu bemerken, daß bei längerer Einwirkung auch der Harn Oxyhämoglobin in Methämoglobin überführt.

Das Methämoglobin läßt sich auch, allerdings auf einem Umwege, in Oxyhämoglobin zurückverwandeln [2]), wenn man das erstere zunächst in schwacher Sodalösung mit reduzierenden Mitteln, z. B. Schwefelammonium behandelt, oder aber bei Luftabschluß im zugeschmolzenen Rohr der andauernden Fäulnis aussetzt. Hierbei entsteht nämlich, wie aus dem Oxyhämoglobin, infolge von Sauerstoffentziehung direkt [3]) Hämoglobin. Schüttelt man dieses dann mit Luft, so geht es in Oxyhämoglobin über. Nach diesem Prinzip kann man z. B. das in eingetrockneten Blutflecken vorhandene Methämoglobin, selbst nach Jahren, wieder in Oxyhämoglobin überführen und spektroskopisch nachweisen.

Setzt man zu einer konzentrierten Oxyhämoglobinlösung gesättigte Ferridcyankaliumlösung, bis die Flüssigkeit porterbraun geworden ist, kühlt auf 0° ab und setzt ein viertel Volumen ebenfalls abgekühlten Alkohols hinzu, so bilden sich beim Hineinstellen in den Eisschrank nach einigen Tagen schöne braune Krystalle von Methämoglobin, welche sich aus Wasser unter Zusatz von Alkohol umkrystallisieren und so reinigen lassen [4]).

Die neutralen und schwach sauren Methämoglobinlösungen sind braun, die alkalischen schön rot gefärbt.

Das Methämoglobin hat in seiner elementaren Zusammensetzung keine Abweichungen von Oxyhämoglobin erkennen lassen. Seinen Sauerstoff hält es viel fester gebunden als der genuine Blutfarbstoff, da es unter der Luftpumpe kein Gas an das Vakuum abgiebt.

Ueber die Spektralerscheinungen des Methämoglobins liegen in der Litteratur ziemlich abweichende Angaben vor. Nach den neueren Untersuchungen von Araki [5]) scheinen diesem Pigment, falls es völlig rein ist, annähernd dieselben Absorptionsstreifen wie dem Hämatin in saurer Lösung zuzukommen. Es zeigt nämlich in neutraler, schwach saurer oder durch Soda schwach alkalischer Lösung nur einen specifischen, ziemlich breiten Absorptionsstreifen im Rot, zwischen C und D, näher an C. Außerdem bemerkt man noch eine diffuse Lichtabsorption zwischen D und F (oft als drei verschiedene Streifen beschrieben), innerhalb deren nicht selten zwischen D und E die beiden Absorptions-

---

1) Vgl. hierüber P. Dittrich, Ueber methämoglobinbildende Gifte, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 29, 1891, S. 247.

2) Vgl. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 397 sowie Bd. 2, 1879, S. 152.

3) Hoppe-Seyler, a. a. O. Bd. 6, 1882, S. 169—171.

4) Vgl. Hüfner und Otto, Ueber krystallisiertes Methämoglobin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 65. Jäderholm, Studien über Methämoglobin, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 428.

5) Vgl. T. Araki, Ueber den Blutfarbstoff und seine näheren Umwandelungsprodukte, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 405. Vgl. ferner auch die älteren Untersuchungen von A. Jäderholm, Zeitschr. f. Biol., Bd. 16, 1880, S. 1. Saarbach, Ueber das Methämoglobin, Pflüger's Arch., Bd. 28, 1882, S. 384. A. Jäderholm, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 419.

streifen des Oxyhämoglobins mehr oder weniger deutlich zu sehen sind. Dies ist aber nur dann der Fall, wenn thatsächlich dem Methämoglobin Oxyhämoglobin beigemischt ist. Beim Zusatz von Aetzalkalien verschwindet der specifische Methämoglobinstreifen im Rot. Setzt man endlich noch weiter Kalilauge hinzu und hierauf Schwefelammonium, so erscheinen infolge der eingetretenen Zersetzung die Streifen des Hämochromogens.

Der Nachweis des Blutfarbstoffs in wäßrigen Lösungen ist mit Hilfe der beschriebenen Spektralerscheinungen auch bei großer Verdünnung der Flüssigkeiten leicht zu führen. Besonders die Veränderung des Spektrums nach dem Zusatz von reduzierenden Mitteln sowie diejenigen bei gleichzeitiger Einwirkung von Natronlauge (Hämochromogenspektrum) sind für die Gegenwart von Hämoglobinverbindungen beweisend.

Außerdem kann man aus einer Probe der eingetrockneten Substanz oder der getrockneten Gerinnsel, welche man durch Erhitzen der wäßrigen Lösung erhält, mikroskopisch erkennbare Häminkrystalle darzustellen versuchen.

Man verfährt zu diesem Zweck nach der schon im Jahre 1852 von TEICHMANN[1]) gegebenen Vorschrift: Das betreffende mit einer Spur Kochsalz fein zerriebene Material wird auf einem Objektträger mit Eisessig befeuchtet und nach dem Auflegen des Deckglases über einer sehr kleinen Flamme vorsichtig während einiger Minuten erwärmt, so daß die Flüssigkeit nicht ins Sieden gerät, wobei man wiederholt Eisessig vom Rande des Deckgläschens her nachfließen läßt. Nach dem Erkalten sind bei Gegenwart von Blutfarbstoff, oft erst bei starker Vergrößerung, die charakteristischen Krystallformen des Hämins mikroskopisch zu erkennen.

Die quantitative Bestimmung des Oxyhämoglobins im Blut oder in Flüssigkeiten, welche Blutfarbstoff gelöst enthalten, könnte aus dem Eisengehalt der Asche erfolgen, unter der Voraussetzung, daß die immerhin geringe Eisenmenge eines bestimmten Blutfarbstoffs genau bekannt wäre. Wie indessen schon oben bemerkt wurde, haben in dieser Beziehung die verschiedenen Analysen erhebliche Differenzen (z. B. 0,34 — 0,47 Proz. Fe im Pferdehämoglobin) ergeben, so daß die Hämoglobinmenge sich aus dem darin vorhandenen Eisen gegenwärtig nur annähernd ermitteln läßt.

Man ist deshalb bei der Bestimmung des Oxyhämoglobins auf physikalische Methoden angewiesen, von denen fast ausschließlich das kolorimetrische Verfahren von HOPPE-SEYLER[2]) in Gebrauch ist.

Das Princip dieser Methode ist sehr einfach: Ein genau zu messendes Blutquantum wird so weit verdünnt, bis es dieselbe Farbenintensität zeigt wie eine Lösung von bekanntem Gehalt an reinem krystallisierten Oxyhämoglobin. Die zur Verdünnung notwendige Wassermenge ist dann ein Maßstab für den Gehalt des zu untersuchenden Blutes an Farbstoff.

---

1) TEICHMANN, Zeitschr. f. ration. Medizin, Bd. 3, 1852, S. 375 sowie Bd. 8, 1857, S. 141.

2) Vgl. HOPPE-SEYLER, Verbesserte Methode der kolorimetrischen Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes in Blut und in anderen Flüssigkeiten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 505.

Um die zum Vergleich dienende Blutfarbstofflösung darzustellen, löst man eine genau abgewogene Menge, zweckmäßig 2 g, mehrfach umkrystallisierten Oxyhämoglobins aus Pferde- oder Hundeblut in genau 50 ccm Wasser, sättigt die Flüssigkeit vollständig mit Kohlenoxydgas und schmilzt von derselben unmittelbar darauf Portionen zu ungefähr 6 ccm in Glasröhren ein, die an beiden Enden ausgezogen sind. Der Inhalt eines solchen Glasröhrchens, welcher sich unbegrenzt lange aufbewahren läßt, ohne Veränderungen zu erleiden, liefert jederzeit eine passende Normallösung, wenn er auf das 10fache Volumen mit gesättigtem Kohlenoxydwasser verdünnt wird, so daß die Flüssigkeit einer 0,2-proz. Oxyhämoglobinlösung entspricht. Die Verdünnung der Normalflüssigkeit geschieht erst vor dem Gebrauch wegen der besseren Haltbarkeit der konzentrierten Lösungen.

Von dem Blut, dessen Oxyhämoglobingehalt bestimmt werden soll, verwendet man höchstens 0,5 ccm; im Notfall genügen auch einige Tropfen, welche mit Hilfe eines sorgfältig graduierten Kapillarrohrs aus einer kleinen Wunde am Finger entnommen werden können. Die in jedem Fall genau zu messende (oder auch zu wägende) Blutquantität wird unter sorgfältigem Nachspülen aus dem Glasgefäß in kohlenoxydhaltiges Wasser ausgeblasen, worauf zur Vermeidung von Trübungen ein Tröpfchen sehr verdünnter Natronlauge zur Flüssigkeit gegeben und diese genau auf 5 ccm aufgefüllt wird. Schließlich sättigt man das verdünnte Blut vollständig mit Kohlenoxyd und filtriert durch ein kleines Filter das fein verteilte Fibrin ab, bis das Filtrat genau 4 ccm beträgt.

Die weitere Verdünnung des Blutes, bis zur Farbengleichheit mit der Normallösung, geschieht ebenfalls mit kohlenoxydhaltigem Wasser aus einer Bürette, während der Vergleich der beiden Lösungen in der HOPPE-SEYLER'schen „Doppelpipette“ [1]) vorgenommen wird. Diese gestattet die zu vergleichenden Flüssigkeiten in dicht aneinander grenzenden, planparallelen Glasgefäßen von 5 mm Weite gleichzeitig zu beobachten. Durch die Kombination der „Doppelpipette“ mit dem sogenannten „ALBRECHT'schen Glaswürfel“, Kollimator und Fernrohr kann das Verfahren noch erheblich verfeinert werden [2]).

Ist die Menge des zur Verfügung stehenden Blutes sehr gering, so wird unter Umständen bei dem Vergleich in der Doppelpipette die Blutlösung heller erscheinen als die Normalflüssigkeit. In diesem Fall verdünnt man nicht die Blutlösung, sondern die Normalflüssigkeit mit einem zu messenden Quantum kohlenoxydgesättigten Wassers, bis beide Flüssigkeiten gleiche Farbenintensität besitzen.

Ein weiteres Verfahren der Hämoglobinbestimmung ist die von

---

1) Der Apparat findet sich abgebildet und beschrieben bei HOPPE-SEYLER, a. a. O., sowie bei HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, Handbuch d. physiolog.-chem. Analyse, 1893, S. 414. Andere kolorimetrische Apparate (Hämoglobinometer, Hämometer) sind außer von HOPPE-SEYLER auch von GOWERS (Lancet, 1878) sowie von FLEISCHEL (Mediz. Jahrb., 1885, S. 425) konstruiert worden. Sie beruhen auf dem Vergleich des Blutes mit rotem Glas oder mit einer Mischung von Karmin mit Pikrinsäure, die indessen nach HOPPE-SEYLER mit der Blutfarbe niemals genau übereinstimmen.

2) Vgl. HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, a. a. O., S. 416.

VIERORDT [1]) und besonders von HÜFNER [2]) ausgebildete spektrophotometrische Methode, für welche besonders eingerichtete Spektralapparate konstruiert sind.

Mit Hilfe derselben wird der Lichtintensitätsverlust gemessen, welchen ein homogener Lichtstrahl von bekannter Stärke beim Durchgang durch die betreffende Oxyhämoglobinlösung erleidet. Hieraus läßt sich ihr „Extinktionskoëfficient" berechnen. Einen solchen besitzt jede Farbstofflösung, und man versteht hierunter den negativen Logarithmus derjenigen Lichtstärke, welche nach dem Durchtritt des Lichtes durch eine Farbstofflösung von 1 cm Schichtendicke noch übrig bleibt, wenn man die ursprüngliche Lichtstärke gleich 1 setzt. Den Extinktionskoëfficienten hat man dann mit dem sogenannten „Absorptionsverhältnis" (welches für jeden Farbstoff eine konstante Größe vorstellt und aus einer Lösung von bekanntem Gehalt ermittelt wird) zu multiplizieren, um den Gehalt von 1 ccm der Flüssigkeit an Oxyhämoglobin (in Grammen) zu erhalten.

Wie mit dem Sauerstoff, so vermag sich das Hämoglobin noch mit einer Reihe von anderen Atomgruppen, namentlich mit Kohlenoxyd, Stickoxyd, Schwefelwasserstoff sowie Kohlensäure, zu mehr oder weniger stabilen Verbindungen zu vereinigen, von denen besonders das schon erwähnte Kohlenoxydhämoglobin theoretisch wichtig ist und auch ein erhebliches toxikologisches Interesse beansprucht.

Das Kohlenoxydhämoglobin [3]) ist dem Oxyhämoglobin durchaus analog zusammengesetzt und demnach als eine molekulare Verbindung von Hämoglobin und Kohlenoxyd aufzufassen, welche indessen viel fester als das Sauerstoffhämoglobin sich erweist.

Der Farbstoff bildet sich mit großer Energie beim Zusammentreffen von Blut oder Oxyhämoglobinlösung mit Kohlenoxyd, indem dieses Gas den respiratorischen Sauerstoff des Blutfarbstoffs allmählich verdrängt (vergl. oben S. 150). Dem entsprechend hebt auch beim Einatmen das Kohlenoxyd, selbst wenn es in sehr geringer Menge in der betreffenden Luft vorhanden ist [4]), die respiratorische Funktion der roten Blutkörperchen nach und nach auf und erzeugt schließlich Erstickung. Die nicht zu weit vorgeschrittene Kohlenoxydvergiftung ist indessen durch eine energische Ventilation der Lungen mit Hilfe der künstlichen Atmung wieder zu beseitigen, da das Kohlenoxydhämoglobin

---

1) VIERORDT, Die Anwendung des Spektralapparates zur Photometrie der Absorptionsspektra und zur quantitativen chemischen Analyse, Tübingen 1873. Vgl. auch die ältere Methode von W. PREYER, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 114, 1866, S. 192.

2) G. HÜFNER, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 16, 1877, S. 312. Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 320; Bd. 2, 1879, S. 4 u. ff.; Bd. 4, 1880, S. 138. Vgl. ferner C. VON NOORDEN, Beiträge zur quantitativen Spektralanalyse, insbesondere derjenigen des Blutes, ebendas., Bd. 4, 1880, S. 9.

3) Vgl. besonders HOPPE-SEYLER, Virchows Arch., Bd. 11, 1857, S. 288, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1864, No. 52 u. 53; 1865, No. 4 und 5 sowie Mediz.-chem. Untersuchungen 1867—1870, Heft 2 und 3.

4) Vgl. GRUBER, Sitzungsber. d. Wiener Akad., 1881, S. 203. GRÉHANT, Gesetz der Absorption von Kohlenoxyd durch das Blut eines lebenden Säugetiers, Compt. rend., Bd. 114, 1892, S. 309.

durch die Massenwirkung des Sauerstoffs in Oxyhämoglobin zurückverwandelt werden kann [1]).

Unter der Luftpumpe dagegen giebt das in wäßriger Lösung oder im Blut vorhandene Kohlenoxydhämoglobin nur ungemein langsam sein Kohlenoxyd an das Vakuum ab [2]).

Die Farbe des Kohlenoxydblutes ist kirschrot, der Schaum erscheint deutlich violett.

Das Spektrum des Kohlenoxydhämoglobins hat die größte Aehnlichkeit mit demjenigen des Oxyhämoglobins, nur sind die beiden Streifen zwischen D und E ein wenig nach E hin verschoben. Durch reduzierende Mittel, wie Schwefelammonium oder STOCKS' Reagens wird das Kohlenoxydhämoglobin nicht verändert. Daher zeigt auch das Blut von Menschen oder Tieren, welche an Kohlenoxydvergiftung gestorben sind, nach der Reduktion, neben dem Absorptionsstreifen des reduzierten Blutfarbstoffs, stets das unverändert bleibende Kohlenoxydspektrum.

Leitet man Kohlenoxyd in eine genügend konzentrierte Lösung von Oxyhämoglobin, kühlt die Flüssigkeit auf 0° ab und setzt ein viertel Volumen ebenfalls abgekühlten Alkohols hinzu, so scheiden sich beim Stehen im Eisschrank nach Stunden oder Tagen wohlausgebildete, blaurote Krystalle von Kohlenoxydhämoglobin ab, welche den entsprechenden Oxyhämoglobinkrystallen isomorph sind, aber viel beständiger sich erweisen als diese. Sie entwickeln, falls sie völlig getrocknet sind, auch im Vakuum, selbst beim Erwärmen, kein Kohlenoxyd [3]).

Das Kohlenoxydhämoglobin ist bei Abwesenheit von Sauerstoff gegen die Fäulnis sehr beständig. Man kann sich deshalb eine dauernd haltbare Kohlenoxydhämoglobinlösung verschaffen, wenn man mit Kohlenoxyd gesättigtes Blutwasser in eine Glasröhre einschmilzt [4]).

Wird eine wäßrige Lösung von Kohlenoxydhämoglobin im siedenden Wasserbade erhitzt, so wird es zersetzt und bildet einen hellkarminroten, an der Luft allmählich braun werdenden Niederschlag von koaguliertem Eiweiß und Kohlenoxydhämochromogen [5]). Die Farbenwandelung an der Luft beruht auf einem Uebergang des roten Kohlenoxydhämochromogens in das braune Hämatin.

Das Kohlenoxydhämochromogen, welches auch krystallinisch zu erhalten ist, zeigt, in wenig verdünnter Lauge gelöst, dieselben Absorptionsstreifen wie das Kohlenoxydhämoglobin, verwandelt sich aber nach dem Einleiten von Luft in die Flüssigkeit unter Aufnahme von Sauerstoff und Abgabe von Kohlenoxyd allmählich in Hämatin,

---

1) Vgl. hierüber auch H. DRESER, Zur Toxikologie des Kohlenoxydblutes, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 29, 1891, S. 119.

2) Vgl. HOPPE-SEYLER, Virchow's Arch., Bd. 11, 1857, S. 288, sowie ZUNTZ, Pflüger's Arch., Bd. 5, 1872, S. 584.

3) HOPPE-SEYLER, Beiträge zur Kenntnis der Eigenschaften der Blutfarbstoffe, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 482.

4) Vgl. HOPPE-SEYLER, Unveränderlichkeit des Kohlenoxydhämoglobins bei Einwirkung von Fäulnis oder Pankreasferment: Wert dieses Verhaltens für den Nachweis der Kohlenoxydvergiftung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 131.

5) Vgl. hierüber HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 485—492.

während das Kohlenoxydhämoglobin bei der gleichen Behandlung Oxyhämoglobin liefert.

Starke Natronlauge fällt das Kohlenoxydhämoglobin unverändert als eine schön hellrote Masse, Der Niederschlag zersetzt sich dann allmählich in Eiweiß und Kohlenoxydhämochromogen, welches an der Luft in das braune Hämatin übergeht.

Der Nachweis des Kohlenoxydhämoglobins gründet sich auf das beständige Spektrum der wäßrigen Lösung des Farbstoffes, sowohl bei der Reduktion als auch bei der Fäulnis im zugeschmolzenen Glasrohr. Ferner ist das besprochene Verhalten des Pigments bei der Koagulation durch Siedhitze sowie bei der Fällung mit Natronlauge [1]) zu beachten.

Außerdem erzeugen noch eine Reihe von Reagentien, wie Kupfervitriol [2]), Ferrocyankalium und Essigsäure [3]), Gerbsäure [3]), Bleiessig [4]) und andere [5]) im Kohlenoxydblut hellrote Niederschläge, während sie im normalen Blut dunkle Fällungen hervorrufen.

Leitet man Schwefelwasserstoff und gleichzeitig Luft in lackfarben gemachtes Blut oder in eine Blutfarbstofflösung ein, so bildet sich ein rotgrüner, noch nicht isolierter Farbstoff, welcher von Hoppe-Seyler [6]) als Schwefelmethämoglobin bezeichnet worden ist.

Dieses scheint die bekannte Grünfärbung der Oberfläche von faulenden Organen, z. B. der Bauchdecken von Leichen zu veranlassen, indem hier auf den Blutfarbstoff sowohl die Luft als auch der durch die Fäulnis gebildete Schwefelwasserstoff einwirken. Auch während des Lebens soll sich bei Schwefelwasserstoffvergiftungen der Farbstoff im Blute nachweisen lassen [7]).

Die in dünnen Schichten dunkelgrün erscheinenden Lösungen des Schwefelmethämoglobins geben bei der Verdünnung mit viel Wasser feine Niederschläge von hellgrüner Farbe, welche sich beim Zusatz von wenig verdünnter Lauge wieder lösen.

Der Farbstoff zeigt in neutraler Lösung spektroskopisch zwei Absorptionsstreifen im Rot, zwischen C und D, der eine näher an C, der andere erheblich dunklere etwa in der Mitte zwischen C und D. Zwischen diesen beiden Streifen aber ist kein helles Licht, sondern nur ein Schatten, welcher beide Streifen mit einander verbindet.

---

1) Vgl. hierüber auch E. Salkowski, Eine Modifikation der Hoppe-Seyler'schen Natronprobe auf Kohlenoxydhämoglobin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 227.

2) St. Zaleski, Ueber eine neue Reaktion auf Kohlenoxydhämoglobin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 225 sowie Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 20, 1886, S. 34.

3) A. Kunkel u. A. Wetzel, Ueber Kohlenoxydvergiftung und Nachweis, Verhandl. der physik.-med. Ges. zu Würzburg, N. F. Bd. 22, 1888, No. 9 und Bd. 23, 1889, No. 1.

4) Rubner, Eine Reaktion des Kohlenoxydblutes, Arch. f. Hygiene, Bd. 10, 1890, S. 397.

5) Vgl. K. Katayama, Ueber eine neue Blutprobe bei der Kohlenoxydvergiftung, Virchow's Arch., Bd. 114, 1888, S. 53.

6) Hoppe-Seyler, Medicin. Centralblatt, 1863, No. 28, sowie besonders T. Araki, Schwefelmethämoglobin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 412.

7) Vergl. L. Lewin, Virchow's Arch., Bd. 74, 1878, S. 220.

Durch Zusatz von starker Natronlauge verschwindet der dunklere Streifen zwischen C und D, nicht aber derjenige bei C. Erhitzt man hierauf die alkalische Lösung und fügt ein Reduktionsmittel hinzu, so erscheint das Spektrum des Hämochromogens.

Leitet man nur Schwefelwasserstoff und nicht zugleich Luft in eine Oxyhämoglobinlösung ein, so wird dieselbe lediglich zu Hämoglobin reduziert. Unter diesen Umständen kommt aber auffallender Weise eine Verbindung des Schwefelwasserstoffes mit dem Blutfarbstoff nicht zu stande.

Nur theoretische Bedeutung besitzt das Stickoxydhämoglobin, welches sich beim Einleiten von Stickoxyd in Blutfarbstoff- oder Kohlenoxydhämoglobinlösungen (vgl. oben S. 150) bildet [1]).

Diese molekulare Verbindung des Hämoglobins ist besonders fest und läßt sich nach dem oben angegebenen Prinzip in wohl ausgebildeten Krystallen darstellen, welche den entsprechenden Kohlenoxyd- und Oxyhämoglobinkrystallen isomorph sind.

Beim Einatmen von stickoxydhaltiger Luft entsteht im Blut durchaus kein Stickoxydhämoglobin, da sich das Gas noch in den Atmungswegen in Stickstoffdioxyd verwandelt [2]).

Lockere molekulare Verbindungen des Hämoglobins mit Kohlensäure sind neuerdings von Bohr [3]) beschrieben worden. Außerdem scheinen derartige Verbindungen mit Blausäure [4]) (Cyanmethämoglobin) und mit Acetylen zu existieren.

Wenn man den Brei der roten Blutkörperchen nach seiner Isolierung vom Plasma und dem völligen Auswaschen mittels verdünnter Kochsalzlösung (vgl. S. 142) unter gelindem Umschwenken mit dem 5—6 fachen Volumen destillierten Wassers übergießt, so löst sich das Oxyhämoglobin vollständig, und es bleibt das Stroma als eine gallertige Masse zurück, welche sich nach dem Zusatz von Aether noch besser absetzt und dann durch Filtration von der wäßrigen Lösung getrennt werden kann [5]).

Der geringfügige Filterrückstand löst sich in verdünnter Kochsalzlösung und giebt alle Reaktionen der Globuline [6]). Hat man dagegen Blutkörperchen von Vögeln in der angegebenen Weise behandelt, so finden sich in der Eiweißmasse außer Globulinen auch

---

1) Hermann, Arch. f. Anatomie u. Physiologie, 1865, S. 469.

2) Vgl. H. Belky, Beiträge zur Kenntnis der gasförmigen Gifte, Virchow's Arch., Bd. 106, 1886, S. 160.

3) Vgl. besonders Ch. Bohr, Ueber die Verbindungen des Hämoglobins mit Kohlensäure sowie mit einer Mischung von Kohlensäure und Sauerstoff, Centralbl. f. Physiologie, Bd. 4, 1890, S. 253, ferner „Beiträge zur Lehre von den Kohlensäureverbindungen des Blutes", Skand. Arch. f. Physiol., Bd. 3. 1891, S. 47.

4) Vgl. besonders R. Kobert, Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure, Stuttgart 1891 (Enke). H. Grabe, Untersuchungen des Blutfarbstoffes etc., Inaug.-Diss. Dorpat, 1892.

5) Vgl. Hoppe-Seyler und Thierfelder, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 408, sowie die ältere Abhandlung von L. Wooldridge, Zur Chemie der Blutkörperchen, Du Bois' Arch., 1881, S. 387.

6) Vgl. besonders Halliburton und Friend, Die Stromata der roten Blutkörperchen, Journ. of Physiol., Bd. 10, 1889, S. 532.

reichlich Nukleïne, welche aus den Kernen dieser Blutkörperchen stammen.

Der vom Wasser getrennte Aether enthält die übrigen organischen Stromasubstanzen, welche mit den bekannten Bestandteilen des Protoplasmas identisch sind. Man hat daraus Lecithine und Cholestearin dargestellt. Von einer Mitteilung der quantitativen Bestimmungen dieser Stoffe kann abgesehen werden, da die Resultate der vorliegenden Analysen nicht nur bei den verschiedenen Tieren, sondern auch bei verschiedenen Individuen derselben Species recht erheblich differieren [1]).

Ferner finden sich in den roten Blutkörperchen regelmäßig nicht unerhebliche Mengen von Kaliumphosphat, außerdem Chlorkalium, aber nur beim Menschen [2]) und manchen Tieren, z. B. den Hunden und Rindern, Natron [3]). Die roten Blutzellen der meisten Tiere entbehren letzteres vollkommen (vgl. S. 144).

Der Wassergehalt der roten Blutkörperchen ist im Vergleich zu anderen Organen ein relativ niedriger. Sie enthalten beim Menschen 57,7 Proz., beim Hund 56,9 und beim Pferd 60,9 Proz. [4]), während in den Muskeln und Drüsen der ungefähre Wassergehalt 75 Proz. beträgt.

Nach Hoppe-Seyler [5]) gestaltet sich demnach die allgemeine Zusammensetzung der feuchten Blutkörperchen vom Menschen in folgender Weise:

Oxyhämoglobin	40,4 Proz.	
Wasser	57,7 „	so daß auf das gesamte Stroma nur
	1,9 „	kommen.
	100,0 Proz.	

Die weißen Blutkörperchen und die Blutplättchen.

Die protoplasmatischen, einen oder mehrere Kerne enthaltenden und im ruhenden Zustande kugligen **weißen Blutkörperchen** sind im Blute viel spärlicher vertreten als die roten Formelemente. Im Mittel kommen auf etwa 350 rote Blutkörperchen nur ein weißes. Unter gewissen pathologischen Verhältnissen, wie bei Eiterungen und Pyämie, können sich indessen die Leukocyten im Blute erheblich vermehren und bei der Leukämie kann man das Verhältnis der roten Blutkörperchen zu den weißen bis auf 7 : 1 ansteigen sehen.

Die Isolierung der weißen Blutzellen ist bisher nicht in wünschens-

1) Vgl. die Untersuchungen von Hoppe-Seyler, Mediz.-chem. Untersuchungen, 1868, S. 391. G. Jüdell, ebendas., S. 386. L. Wooldridge, Du Bois' Arch., 1881, S. 387. P. Manasse, Ueber das Lecithin und Cholestearin der roten Blutkörperchen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 437. Hoppe-Seyler, ebendas., Bd. 15, 1891, S. 181 u. 183.

2) C. Schmidt, Charakteristik der epidemischen Cholera, Leipzig 1850, S. 29—32. Vgl. ferner R. Wanach, Ueber die Menge und Verteilung des Kaliums, Natriums und Chlors im Menschenblut, Inaug.-Diss., Dorpat 1888.

3) Vgl. G. Bunge, Zur quantitativen Analyse des Blutes, Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, 1876, S. 191.

4) Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 185.

5) Hoppe-Seyler, ebendas., S. 181 u. 185.

werter Weise gelungen. Doch unterliegt es keinem Zweifel, daß dieselben nicht nur morphologisch, sondern auch hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung mit den Leukocyten der Lymphdrüsen völlig übereinstimmen, so daß die Resultate der über diese vorliegenden Untersuchungen (vgl. S. 107—109) direkt auf die weißen Blutkörperchen übertragen werden können.

Auch die chemischen Bestandteile des Eiters[1]) brauchen hier nicht besonders besprochen zu werden, da ja die Eiterkörperchen auch nur ausgewanderte weiße Blutzellen vorstellen, welche in größerer oder geringerer Menge in einer dem Blutserum entsprechenden Flüssigkeit suspendiert sind, sich aber darin wenigstens teilweise zu einer schleimigen Masse auflösen, wenn der Eiter längere Zeit stagniert und besonders sobald die Zersetzung desselben beginnt.

Außer den roten und weißen Blutkörperchen finden sich nicht nur in dem aus der Ader gelassenen[2]), sondern auch im kreisenden Blut[3]) kleine gekörnte, unregelmäßig geformte und klebrige Gebilde, die sogenannten „Blutplättchen" oder „Hämatoblasten", deren Herkunft und Bedeutung noch völlig unbekannt ist.

Dieselben sind protoplasmatischer Natur. Denn LILIENFELD[4]) hat gezeigt, daß der homogene Teil der Blutplättchen aus Eiweißstoffen, die kleinen Körner dagegen aus Nukleïnen bestehen. Dies folgt sowohl aus dem Verhalten der Blutplättchen gegen Magensaft, als auch aus der Thatsache, daß sich in den Körnern mikrochemisch Phosphor nachweisen läßt[5]).

Das Blutplasma.

Nach den Analysen von HAMMARSTEN enthält dasselbe im Mittel etwa 8,2 Proz. fester Stoffe, und zwar 6,9 Proz. Eiweißkörper, so daß auf alle übrigen Bestandteile des Plasmas nur 1,3 Proz. kommen, von denen nach CARL SCHMIDT[6]) 0,84 Proz anorganischer Natur sind.

Die Eiweißstoffe bestehen bei allen Tieren zum größeren Teil aus Globulinen, während einen kleineren Teil das Serumalbumin vorstellt. Doch ist das Verhältnis zwischen beiden Arten von Eiweißstoffen kein konstantes, sondern wechselt bei den verschiedenen

---

1) Eiter ist früher speciell analysiert worden von MIESCHER, Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen, Hoppe-Seyler's med.-chem. Untersuchungen, Heft 4, 1870, S. 441 sowie von HOPPE-SEYLER, ebendas., S. 486.

2) HAYEM, Compt. rend., Bd. 86, 1878, S. 58 u. Arch. de Physiol., Bd. 5, 1879.

3) BIZZOZERO, Ueber einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und Blutgerinnung, Virchow's Arch., Bd. 90, 1882, S. 261. R. MOSEN, Die Herstellung wägbarer Mengen von Blutplättchen, Du Bois' Arch., 1893, S. 352. Hier findet sich auf S. 368 die übrige Litteratur zusammengestellt.

4) L. LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 157.

5) Ueber den mikrochemischen Nachweis des Phosphors in den Geweben vgl. LILIENFELD u. MONTI, ebendas., Bd. 17, 1893, S. 410.

6) C. SCHMIDT, Charakteristik der epidemischen Cholera, Leipzig 1850, S. 29 u. 32.

Species [1]), am wenigsten Serumalbumin enthält das Blutplasma der Kaltblüter. Im Hungerzustande sollen sich die Globuline noch weiter vermehren [2]) um schließlich, wenigstens bei den Schlangen [3]), die einzigen Eiweißkörper des Blutplasmas auszumachen.

Der wichtigste Eiweißkörper des Blutplasmas ist das Metaglobulin oder das Fibrinogen, so genannt, weil sich das Fibrin bei der Blutgerinnung aus ihm bildet.

Das Fibrinogen läßt sich von den Globulinen und zugleich auch vom Serumalbumin dadurch trennen, daß es aus seinen Lösungen abgeschieden wird, sobald dieselben etwa 16 Proz. Kochsalz enthalten, während ja alle anderen Globuline erst beim Sättigen ihrer Lösungen mit Chlornatrium ihre Löslichkeit verlieren [4]). Gewöhnlich wird zur Fibrinogendarstellung in der Weise verfahren, daß man Blut in $^1/_{10}$ Volumen physiologischer Kochsalzlösung auffängt, welche zugleich 1 Proz. Kaliumoxalat enthält (vgl. S. 131) und die Blutkörperchen durch Centrifugieren zum Absetzen bringt. Das abgehobene Plasma wird dann mit dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung (33 Proz.) vermischt und die hierdurch stark getrübte Lösung eine halbe Stunde centrifugiert. Jetzt gießt man die Flüssigkeit möglichst vollkommen ab und löst den Niederschlag mit Hilfe des in demselben eingeschlossenen Salzes. Durch nochmalige Fällung mit dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung und Wiederauflösen wird das Fibrinogen in der Regel rein gewonnen.

Man erkennt dies leicht daran, daß die klare Flüssigkeit nach der Sättigung mit Kochsalz völlig von Eiweiß befreit ist. Denn das Fibrinogen wird, im Gegensatz zu anderen Globulinen, durch Chlornatrium vollkommen ausgesalzt.

Erhitzt man eine Lösung des Fibrinogens allmählich auf 56 bis 60° C, so zersetzt sich dieser Eiweißstoff in zwei andere Globuline, von denen das eine (Thrombosin) sich als unlösliches Koagulum ausscheidet, während das andere (Fibringlobulin) in Lösung bleibt, um erst bei 65° C zu koagulieren [5]).

Dieselbe Zerlegung erleidet das Fibrinogen, wenn man es mit verdünnter Essigsäure oder anderen Substanzen saurer Natur behandelt [6]), wie weiter unten ausgeführt werden soll.

---

1) Vgl. O. Hammarsten, Ueber das Paraglobulin, Pflüger's Arch., Bd. 17, 1878, S. 413. Halliburton, Ueber die Eiweißkörper des Blutes bei gewissen niederen Wirbeltieren, Journ. of Physiol., Bd. 7, 1886, S. 324. Vgl. auch Demant, Ueber das Serumalbumin in den Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 385.

2) F. Miescher, Statistische und biologische Beiträge zur Kenntnis vom Leben des Rheinlachses, Berlin 1880, S. 211, sowie A. Burckhardt, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 16, 1883, S. 322.

3) Vgl. E. Tiegel, Pflüger's Arch., Bd. 23, 1880, S. 278.

4) Vgl. O. Hammarsten, Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung, Upsala 1875, S. 33 und Pflüger's Arch., Bd. 19, 1879, S. 564. Vgl. auch J. Frederikse, Einiges über Fibrin und Fibrinogen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 146, sowie F. Mittelbach, ebendas., S. 289 u. folg.

5) Vgl. O. Hammarsten, Pflüger's Arch., Bd. 22, 1880, S. 448. Ferner J. Frederikse, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 161—162.

6) L. Lilienfeld, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung, Verhandl.

Hat sich nach der Dialyse der lösenden Salze das Fibrinogen abgeschieden, so stellt es weiße Flöckchen dar, welche sich leicht zu einer zähen, elastischen Masse zusammenballen. Beim Stehen unter Wasser wird das Fibrinogen bald verändert und ist dann in verdünnten Salzlösungen unlöslich.

Eine zweite im Blutplasma vorhandene Globulinsubstanz ist das Paraglobulin, auch Serumglobulin genannt, weil dieser Eiweißkörper nach der Blutgerinnung und der hierbei erfolgenden Zersetzung des Fibrinogens unverändert in das Blutserum übergeht[1]).

Zur Reindarstellung des Paraglobulins läßt sich das aus defibriniertem Blut durch Centrifugieren gewonnene Serum direkt verwenden. In diese Flüssigkeit wird nach der Verdünnung mit dem zehnfachen Volumen Wasser Kohlensäure eingeleitet, wodurch nur das Paraglobulin in feinen, durchaus nicht zähen Flocken zur Ausscheidung gelangt. Der Niederschlag, durch Centrifugieren zum Absetzen gebracht, wird zur weiteren Reinigung in 1 Proz. Kochsalz gelöst, durch Dialyse gefällt und dieses Verfahren des Auflösens in Kochsalz mit folgender Dialyse noch ein zweites Mal wiederholt[2]).

Ferner kann man das Paraglobulin aus dem zehnfach verdünnten Serum anstatt durch Kohlensäure auch durch Ansäuern der Flüssigkeit mit verdünnter Essigsäure abscheiden oder durch Sättigung mit Magnesiumsulfat aussalzen. Doch scheint man nur bei dem zuerst genannten Verfahren der Kohlensäurefällung zu einem völlig reinen Präparat zu gelangen.

Eine Lösung von reinem Paraglobulin in 10 Proz. Kochsalzlösung koaguliert bei 75° C. Bemerkenswert ist endlich die Eigenschaft der Paraglobulinlösungen, daß sie nicht nur durch die Sättigung mit Magnesiumsulfat, sondern auch durch Vermischen mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung vollkommen gefällt werden[3]).

Das Serumalbumin läßt sich von den genannten Globulinen durch ausgiebige Dialyse des Blutserums mit nachfolgendem Abfiltrieren der ausgeschiedenen Eiweißstoffe trennen. Viel schneller und vollkommener aber erreicht man denselben Zweck durch Aussalzen der Globuline mittels Magnesiumsulfat bei 30° C[4]), Abfiltrieren bei derselben Temperatur und Fällung des Serumalbumins im salzgesättigten Filtrat mittels verdünnter Essigsäure[5]) oder durch Eintragen von Ammoniumsulfat oder Natronsulfat bis zur Sättigung. Der entstandene Niederschlag wird durch Centrifugieren und Auspressen

---

d. physiol. Ges. zu Berlin, Juli 1893 sowie „Ueber Blutgerinnung", Zeitschrift f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 121. J. Frederikse, a. a. O., S. 161—162.

1) Vgl. hierüber besonders O. Hammarsten, Ueber das Paraglobulin, Pflüger's Arch., Bd. 17, 1878, S. 413 u. Bd. 18, 1878, S. 38.

2) J. Frederikse, a. a. O., S. 147.

3) G. Kauder, Zur Kenntnis der Eiweißkörper des Blutserums, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 20, 1886, S. 411.

4) Vgl. besonders O. Hammarsten, Ueber die Anwendbarkeit des Magnesiumsulfats zur Trennung und quantitativen Bestimmung von Serumalbumin und Globulinen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 467.

5) J. Johansson, Ueber das Verhalten des Serumalbumins zu Säuren und Neutralsalzen, ebendas., Bd. 9, 1885, S. 317.

zwischen Fließpapier von der anhaftenden Flüssigkeit möglichst getrennt und durch Dialyse vollkommen gereinigt, worauf das Serumalbumin durch schnell zu entfernenden Alkohol zur Ausscheidung gebracht werden kann.

Das reine Serumalbumin koaguliert in destilliertem Wasser schon bei etwa 50° C, doch wird seine Koagulationstemperatur durch Zugeben von Salzen ganz erstaunlich erhöht. So erfolgt die Gerinnung in einer Lösung von 5 Proz. Kochsalz erst bei 72—75° C.

Durch verdünnte organische Säuren oder dreibasische Phosphorsäure werden reine Serumalbuminlösungen nicht getrübt. Dagegen bewirken diese Säuren in stark salzhaltigen Lösungen Fällungen, welche zunächst noch nicht aus Acidalbumin bestehen, sondern unverändertes Serumalbumin sind [1]).

In neuerer Zeit ist es gelungen, das Serumalbumin, gleich dem Eieralbumin, aus Salzlösungen zum Krystallisieren zu bringen [2]). Ebenso hat man auch das Serumglobulin, wenn dasselbe unter pathologischen Verhältnissen die Nieren passiert, sich aus dem Harn in Krystallen abscheiden sehen [3]).

Andere Eiweißkörper als die beiden Globuline und das Serumalbumin sind bisher im Blutplasma nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden [4]), wenn man von den geringen Ptyalinmengen absieht, welche sich regelmäßig im defibrinierten und von zelligen Elementen befreiten Blut nachweisen lassen [5]).

Gleich dem Paraglobulin geht auch das Serumalbumin des Blutplasmas nach stattgehabter Fibringerinnung in das Blutserum über, in welchem ferner alle übrigen nicht eiweißartigen Bestandteile des ursprünglichen Blutplasmas zu finden sind.

Die gelbliche Farbe des Blutserums wird beim Menschen und den meisten Tieren durch ein darin gelöstes Lipochrom bedingt, welches sich durch Amylalkohol aus dem Serum ausschütteln läßt [6]). Häufig lassen sich die beiden charakteristischen Absorptionsstreifen der Fettfarbstoffe direkt im Blutserum erkennen. Dies ist namentlich im deutlich gelb gefärbten Serum der Rinder [7]), Tauben, Hühner und Schildkröten [8]) der Fall, während das Serum

1) Eichwald, Beiträge zur Chemie der gewebsbildenden Substanzen und ihrer Abkömmlinge, Berlin 1873. Vgl. auch J. Johansson, a. a. O., S. 310.

2) A. Gürber, Krystallisation des Serumalbumins, Sitzungsb. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg, 1894.

3) Noël Paton, Ueber ein im menschlichen Harn gefundenes krystallinisches Globulin, Proc. of Roy. soc., Edinburgh, 1892, S. 102.

4) Vgl. R. Brunner, Beiträge zur Kenntnis der Eiweißkörper des Blutserums, Inaug.-Diss., Bern 1894.

5) M. Bial, Ueber die diastatische Wirkung des Blut- und Lymphserums, Pflüger's Arch., Bd. 52, 1892, S. 137 sowie Bd. 53, 1892, S. 156.

6) Vgl. W. Krukenberg, Zur Kenntnis der Serumfarbstoffe, Sitzungsber. d. Jenaischen Ges. für Med. und Naturw., 1885, Sep. S. 6. Vergl. auch Halliburton, Journ. of Physiol., Bd. 7, 1886, S. 324.

7) Vgl. J. Thudichum, Ueber das Luteïn und die Spektren gelbgefärbter organischer Substanzen, Centralbl. f. d. med. Wissensch., Bd. 7, 1869, S. 1.

8) Halliburton, a. a. O.

anderer Tiere, zum Beispiel des Kaninchens, weit schwächer tingiert ist und fast farblos erscheint.

Im Pferdeblutserum gelang es außerdem HAMMARSTEN [1]), aus dem gefällten und getrockneten Paraglobulin mittels Chloroform Bilirubin zu extrahieren, und zwar regelmäßig, so daß der Gallenfarbstoff als ein physiologischer, aber quantitativ sehr wechselnder Bestandteil des Pferdeblutplasmas betrachtet werden muß.

Im Blut des erwachsenen Menschen findet sich das Bilirubin nur unter pathologischen Verhältnissen beim Ikterus [2]). Dagegen ist beim Neugeborenen, entsprechend der Ausbildung des Ikterus neonatorum, vom zweiten Tage bis zum Ende der ersten Woche nach der Geburt Bilirubin im Blutplasma ganz regelmäßig nachweisbar [3]), welches sich daselbst unter Umständen so reichlich ansammelt, daß es einige Zeit nach dem Eintritt des Todes in Krystallen zur Abscheidung kommen kann [4]).

Mittels Aether lassen sich aus dem Blutserum stets darin in feinsten Tröpfchen emulgierte Fette extrahieren, und zwar bei reichlich mit Fett gefütterten Tieren bis über 1 Proz. vom Gewicht des Blutes [5]), während im Hungerzustande sich nur ein geringer Bruchteil dieser Fettmenge nachweisen läßt [6]). Bei Alkoholismus, Diabetes und Verletzungen des Knochenmarks kann der Fettgehalt des Blutplasmas vorübergehend eine so bedeutende Steigerung erfahren („Lipämie"), daß das Serum milchig getrübt erscheint.

Auch Seifen, Lecithine und Cholestearine sind regelmäßig im Blutserum vorhanden [7]).

Daß sich im Blutserum konstant Traubenzucker [8]) finden muß, dessen Menge von der Ernährungsweise des betreffenden Tieres unabhängig ist [9]), geht aus dem schon früher Mitgeteilten (vgl.

1) O. HAMMARSTEN, Ueber das Vorkommen von Gallenfarbstoff in dem Blutserum, Jahresb. f. Tierchemie, Bd. 8, 1878, S. 129 u. 130.

2) Vgl. FRERICHS, Klinik der Leberkrankheiten, 1858, I, S. 99.

3) CHEVREUL, Journ. de Physiologie (de Magendie), Bd. 4, 1824, S. 126.

4) E. NEUMANN, Eine Beobachtung über spontane Abscheidung von Bilirubinkrystallen aus dem Blute, E. WAGNER's Arch. der Heilkunde, Bd. 8, 1867, S. 170 sowie Bd. 9, 1868, S. 40.

5) RÖHRIG, Zusammensetzung und Schicksal der Nährfette, Ber. d. Sächsischen Akad., 1874, S. 1. Vergl. auch O. FRANK, Zur Lehre von der Fettresorption (nach Fettsäurefütterung), Du Bois' Arch., 1894, S. 304.

6) RÖHRIG, a. a. O., L. PFEIFFER, Ueber den Fettgehalt des Körpers, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 368 u. 369.

7) Vgl. HOPPE-SEYLER, Mediz.-chem. Untersuchungen, 1869, S. 551.

8) TIEDEMANN u. GMELIN, Die Verdauung nach Versuchen, Heidelberg 1826, Bd. 1, S. 184. Vgl. den exakten Nachweis des Traubenzuckers im Blute bei M. PICKARDT, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 217, sowie K. MIURA, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 14, 1896, S. 279.

9) CL. BERNARD 1847 (Vorlesungen über Diabetes, Berlin 1878, S. 72) v. MERING, Du Bois' Arch., 1877, S. 385. SEEGEN, Pflüger's Arch., Bd. 37, 1885, S. 348. Ueber die Methoden der Zuckerbestimmung im Blute vergl. besonders: M. ABELES, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 495. J. SEEGEN, Centralbl. f. Physiologie, 1892, S. 501 u. 604. F. SCHENK, Pflüger's Arch., Bd. 55, 1893, S. 203.

namentl. Teil I, S. 257) hervor. Beim Menschen beträgt dieses Zuckerquantum nach den Bestimmungen von OTTO[1]) etwa 0,11 Proz. vom Gewicht des Gesamtblutes, während bei den verschiedenen Tieren etwas höhere Zahlen, doch niemals über 0,2 Proz. gefunden wurden.

Außer dem Traubenzucker ist im Blutserum noch eine andere reduzierende, aber nicht gärungsfähige Substanz nachweisbar[2]), welche in Aether löslich ist und in ihren Reaktionen mit dem Jekorin übereinstimmt[3]). Ferner findet sich darin nach den Untersuchungen von FREUND[4]) eine geringe Menge (0,015 Proz.) tierischen Gummis.

Die konstante Gegenwart von Fleischmilchsäure im lebensfrischen Blutserum wurde ebenfalls schon besprochen[5]).

Da ferner sämtliche Harnbestandteile, soweit dieselben nicht erst in den Nieren gebildet werden, das Blut passieren müssen, werden auch diese im Blutserum zu vermuten sein. Indessen ist die jeweilige Menge der Endprodukte des Stoffwechsels im Blute eine minimale, so daß bei den Säugern[6]) von allen Harnbestandteilen nur der Harnstoff in einer Quantität von höchstens 0,05 Proz. aus dem Blutserum isolierbar ist[7]), während Kreatin[8]) und Harnsäure[9]) sich darin in noch geringerer Menge finden.

Unter pathologischen Verhältnissen, namentlich bei der Leukämie, werden ferner auch die Xanthinbasen im Blutserum deutlich nachweisbar[10]), während unter normalen Verhältnissen der Nachweis viel schwieriger zu führen ist[11]).

Ferner hat man bei Leukämie Nukleoalbumine und Deu-

---

1) J. OTTO, Ueber den Gehalt des Blutes an Zucker und reduzierender Substanz unter verschiedenen Umständen, Pflügers Arch., Bd. 35, 1885, S. 467.

2) J. OTTO, a. a. O.

3) A. JACOBSEN, Ueber die reduzierenden Substanzen des Blutes, Centralbl. f. Physiologie, 1892, S. 368.

4) E. FREUND, Ueber das Vorkommen von tierischem Gummi in normalem Blute, ebendas., S. 345.

5) Vgl. T. I, S. 254. Ueber den Nachweis der Milchsäure im Blute vergl. ferner SPIRO, Beiträge zur Physiologie der Milchsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 117.

6) Bei Haifischen dagegen hat man im Blut nicht weniger als 2,6 Proz. Harnstoff gefunden. Vgl. v. SCHRÖDER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 587 sowie oben S. 30.

7) Vgl. J. MUNK, Pflüger's Arch., Bd. 11, 1875, S. 105, sowie besonders W. v. SCHRÖDER, Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffs, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 15, 1882, S. 364 u. Bd. 19, 1885, S. 373.

8) C. VOIT, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 93.

9) M. ABELES, Ueber Harnsäure im Blute und einigen Organen, Mediz. Jahrbüch., 1887, S. 479. Vgl. ferner v. JAKSCH, Ueber die klinische Bedeutung des Vorkommens von Harnsäure und Xanthinbasen im Blute, Berlin 1891.

10) SCHERER, Untersuchungen des Blutes bei Leukämie, Verhandl. d. Physik.-med. Ges. zu Würzburg, 1852, S. 325.

11) KOSSEL, Zur Chemie des Zellkerns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1882, S. 22.

teroalbumosen[1]), beim Diabetes niedere Fettsäuren[2]), Oxybuttersäure[3]) und Aceton[4]), sowie bei perniciöser Malaria Melanin[5]) im Blutserum gefunden.

Das bisweilen aus Blutserum gewonnene Glykogen[6]) stammt offenbar aus zerfallenen weißen Blutkörperchen (vgl. S. 108).

Die anorganischen Bestandteile des Blutplasmas finden sich darin nur zum Teil in der Form freier Salze. Denn nicht nur ist ein gewisser Anteil der Basen an Eiweißstoffe gebunden, sondern es scheint auch, daß manche Salze des Blutplasmas, ähnlich wie im Weißen der Vogeleier[7]), sich mit Eiweißstoffen in molekularer Verbindung befinden, so daß hierdurch selbst der an und für sich ganz unlösliche phosphorsaure Kalk in der alkalischen Flüssigkeit gelöst ist[8]).

Diese an Eiweißstoffe gebundenen Mineralbestandteile des Blutplasmas lassen sich natürlich durch Dialyse nicht von ihren Paarlingen trennen. Wollte man aber, behufs Isolierung der anorganischen Stoffe, das getrocknete Plasma verbrennen, so erhält man in der Asche reichlich Schwefelsäure, welche aus dem Eiweißschwefel stammt und nicht der ursprünglichen Flüssigkeit angehört. Aehnlich verhält es sich mit der Phosphorsäure, welche sich beim Veraschen durch die Verbrennung der Lecithine vermehrt. Indessen kann man wenigstens letztere vor der Verbrennung des Blutplasmas aus demselben mittels Aether entfernen.

Hieraus ergiebt sich, daß der vollständigen quantitativen Bestimmung der anorganischen Bestandteile des Blutplasmas erhebliche Schwierigkeiten entgegenstehen, ganz abgesehen davon, daß bei der Fibringerinnung ein Teil des im Plasma vorhandenen Kalkes sich mit dem Faserstoff in chemischer Verbindung ausscheidet, also besonders bestimmt werden muß.

Im übrigen ist es bemerkenswert, daß die vorliegenden Aschen-

---

1) Vgl. M. Matthes, Zur Chemie des leukämischen Blutes, Berliner klin. Wochenschr., 1894, No. 23. Hier findet sich eine Kritik der älteren Befunde über das angebliche Vorkommen von „Peptonen“ im leukämischen Blut.

2) v. Jaksch, Ueber diabetische Lipacidurie und Lipacidämie, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 11, 1886, S. 310.

3) Minkowski, Ueber den Kohlensäuregehalt des Blutes beim Diabetes mellitus und im Coma diabeticum, Mitteil. aus der mediz. Klinik zu Königsberg, 1888, S. 180.

4) Petters, Prager Vierteljahrsschrift, Bd. 55, 1857, S. 81. v. Jaksch, Weitere Beobachtungen über Acetonurie, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 8, 1884, S. 115.

5) Ueber „Melanin“ vgl. Kapitel IX.

6) Frerichs und Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6, 1883, S. 31. Gabritschewsky, Mikrosk. Untersuch. über Glykogenreaktionen im Blut, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 28, 1891, S. 272.

7) Vergl. über „Ovalbumin“ S. 120.

8) Vgl. W. Kühne, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1868, S. 184, sowie besonders A. Fokker, Ueber das Vorkommen von gelösten Erden und Phosphorsäure im alkalischen Blut, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 274. Genée, Du Bois' Arch., 1878, S. 469.

analysen des Blutplasmas sowohl beim Menschen[1]), als auch bei den verschiedenen Säugetieren[2]) einander so nahe kommende Resultate ergeben haben, daß man an eine annähernde Ueberstimmung in dieser Beziehung denken muß.

Als Mittel aus den von BUNGE ausgeführten Bestimmungen im Pferde-, Rinds- und Schweineserum berechnen sich folgende prozentische Werte:

Kali	0,026
Natron	0,435
Kalk	0,013
Magnesia	0,004
Chlor	0,369
Phosphorsäure	0,022
Summa	0,869[3])

Demnach ist der bei weitem überwiegende Aschenbestandteil des Blutplasmas das Kochsalz. Seine Menge beträgt nach den Analysen von CARL SCHMIDT[4]) etwa 56 Proz. der Gesamtasche. Und zwar ist das Chlornatrium einfach im Blutplasma gelöst. Dies ergiebt sich aus der Thatsache, daß beim Dialysieren von Blutserum gegen destilliertes Wasser bald ein osmotischer Ausgleich in Bezug auf das Chlor in beiden Flüssigkeiten zu konstatieren ist[5]).

Ein weiterer bedeutender Anteil des Natrons ist als Bikarbonat vorhanden[6]), während eine kleinere Menge als einfach saures Salz sich mit Phosphorsäure verbindet.

Der Kaligehalt des Blutplasmas ist gering. C. SCHMIDT fand darin nur etwa 4 Proz. Chlorkalium.

Außer den genannten anorganischen Stoffen finden sich im Blutplasma auch wägbare Mengen von Fluor[7]).

Es mag nunmehr über die Vorstellungen berichtet werden, welche nach mannigfachen Wandelungen über das **Wesen der Blutgerinnung** die herrschenden sind.

Diese Erscheinung ist in den letzten Decennien so eingehend von zahlreichen Forschern studiert worden, wie wohl nur wenige Gebiete der physiologischen Chemie. Trotzdem hat die auf Grund der vorliegenden Beobachtungen aufgestellte Theorie nur in ihren

---

1) Vgl. CARL SCHMIDT, Charakteristik der epidemischen Cholera, Leipzig 1850, S. 29 u. 32. H. ARRONET, Quantitative Analyse des Menschenblutes etc. Inaug.-Dissert., Dorpat 1887. R. WANACH, Ueber die Menge und Verteilung des Kaliums, Natriums und Chlors im Menschenblut, Inaug.-Dissert., Dorpat 1888.

2) G. BUNGE, Zur quantitativen Analyse des Blutes, Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, 1876, S. 191.

3) Vgl. oben S. 164.

4) C. SCHMIDT, a. a. O.

5) A. GÜRBER, Die Salze des Blutes, Verhandl. der Physik.-med. Ges. zu Würzburg, N. F. Bd. 28, 1894, No. 7.

6) A. GÜRBER, a. a. O.

7) G. TAMMANN, Ueber das Vorkommen des Fluors im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 325.

Grundzügen allgemeine Anerkennung gefunden, während über gewisse Einzelheiten des Vorganges die Meinungen noch auseinandergehen.

Besonders durch die Arbeiten von Alexander Schmidt [1]) und seiner Schüler, deren langjährige Untersuchungen in dieser Beziehung als grundlegend zu betrachten sind, muß es vor allem als feststehend gelten, daß der bei der Blutgerinnung sich bildende Faserstoff im wesentlichen aus Bestandteilen des Blutplasmas hervorgeht. Andererseits aber deuten auch eine Reihe von Beobachtungen sicher darauf hin, daß die Gerinnungserscheinung mit dem Zerfall von Blutkörperchen, namentlich der weißen, in inniger Beziehung steht [2]).

In diesen, durch alle möglichen äußeren physikalischen Einflüsse ungemein leicht lädierbaren und sich dann im umgebenden Plasma auflösenden Gebilden [3]) müssen Substanzen enthalten sein, welche nach ihrem Freiwerden schnell die Gerinnung einleiten. Hierfür lassen sich hauptsächlich folgende Thatsachen anführen:

Während das normale Blut innerhalb der gesunden Gefäßwände unter allen Umständen flüssig bleibt [4]), kommt nach Gefäßverletzungen in der Regel bald eine Blutstillung durch Gerinnung in der Wunde zustande. Diese Erscheinung läßt sich ungezwungen dadurch erklären, daß die lädierten und lokal schnell absterbenden Endothelien der Gefäßwand gegen die in ihren Bereich kommenden Leukocyten als Fremdkörper wirken und dabei die Blutzellen zum Zerfall bringen. Thatsächlich läßt sich mikroskopisch leicht feststellen, daß Fremdkörper jeder Art, an denen die Leukocyten adhärieren können, momentan einen Zerfall und eine partielle Auflösung derselben im Plasma herbeiführen [5]). Hiernach wird auch die Gerinnselbildung um einen seidenen

---

1) Die Abhandlungen Alexander Schmidt's und seiner Schüler finden sich zusammengestellt bei A. Schmidt, Zur Blutlehre, Leipzig 1892.

2) Diese Anschauung wurde wohl zuerst von P. Mantegazza (Moleschott's Untersuch. zur Naturlehre, Bd. 11, 1876, S. 523) vertreten, nachdem schon 1841 W. Addison, sowie 1864 L. Beale behauptet hatten, daß Fibrin aus den Leukocyten hervorgehe. In neuerer Zeit ist die Thatsache, daß die Blutgerinnung auf einer Wechselwirkung zwischen Blutkörperchen und Plasma beruhe, wohl nur von Wooldridge, mit Bezug auf seine umfangreichen und komplizierten Versuche mit Peptonplasma, offenbar mit Unrecht geleugnet worden. Vgl. Wooldridge, Die Gerinnung des Blutes, nach dem Tode des Verfassers herausgegeben von M. v. Frey, Leipzig 1891. Vgl. hiergegen besonders F. Krüger, Zur Frage über die Faserstoffgerinnung im allgemeinen und die intravaskuläre Gerinnung im speciellen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 189, sowie Halliburton, Ueber die Natur des Fibrinfermentes, Journ. of Physiol., Bd. 9, 1888, S. 270.

3) Vgl. E. v. Samson-Himmelstjerna, Experimentelle Studien über das Blut in physiologischer und pathologischer Beziehung, Inaug.-Dissert., Dorpat 1882.

4) E. Brücke, Ueber die Ursachen der Gerinnung des Blutes, Virchow's Arch., Bd. 12, 1857, S. 81, 92 u. 172.

5) G. Semmer, Ueber die Faserstoffbildung im Amphibien- und Vogelblut, Inaug.-Dissert., Dorpat 1874. Vgl. ferner F. Zahn, Virchow's Arch., Bd. 62, 1875, S. 81. J. Eberth u. C. Schimmelbusch, ebendas., Bd. 103, 1886, S. 39 u. Bd. 105, 1886, S. 331 u. 456. M. Loewit, Ueber Blutgerinnung und Thrombose, Prager mediz. Wochenschr., 1889, No. 11—13.

Faden verständlich, wenn derselbe bei einem lebenden Tiere durch eine größere Ader hindurchgezogen wird [1]). Unterbindet man ferner eine Arterie, so erfolgt stets von der Unterbindungsstelle aus die Gerinnung, welche allmählich bis zur nächsten Kollateralen fortschreitet. Bis hierhin aber müssen sich offenbar infolge der Blutstauung Ernährungsstörungen und die damit verbundene Degeneration des Endothels erstrecken. In ganz gleicher Weise wird die Thrombenbildung in atheromatösen oder sonst pathologisch veränderten Gefäßbezirken zu erklären sein.

Geht der Anstoß zur Gerinnung von den Blutkörperchen aus, so muß dieselbe um so langsamer eintreten, je widerstandsfähiger die Blutzellen der verschiedenen Tiere sind. Thatsächlich beginnt die Fibrinbildung im abgelassenen Vogelblut schon nach etwa $1^1/_2$ Minuten, im menschlichen Blut nach etwa 3–4 Minuten, während sie bei den Kaltblütern, welche verhältnismäßig sehr resistente Blutkörperchen besitzen, erst nach etwa einer Viertelstunde zustande kommt.

Durch vorsichtiges Abkühlen von Pferdeblut auf 0°, Abheben des klar gewordenen Plasmas und Filtration desselben durch eine dreifache Lage Filtrierpapier, welches sich in einem schon vorher mit einer Kältemischung gefüllten Doppeltrichter befindet, gelingt es, ein vollkommen zellfreies Filtrat zu erhalten, welches bisweilen selbst nach 24 Stunden bei Zimmertemperatur noch flüssig ist [2]). Sobald aber selbst die geringste Menge eines mit Wasser oder verdünnter Kochsalzlösung hergestellten Extraktes aus weißen Blutkörperchen oder diese selbst hinzugefügt werden, tritt sogleich Gerinnung ein. Statt dieses Blutkörperchenextraktes kann man mit demselben Erfolg auch wäßrige Auszüge der Stromata von roten Blutkörperchen [3]), Blutserum, aber auch Extrakte aus Lymphdrüsen, Thymus, Hoden und Muskel, kurz jeder Art von Protoplasma [4]), selbst von pflanzlichem und von Pilzzellen [5]) verwenden. Und zwar wirken diese Extrakte um so schneller, je länger die Organe — bei Ausschluß der Fäulnis — mit dem Wasser in Berührung waren. Die Gerinnung einleitenden Substanzen sind also nicht nur in den Blutkörperchen, sondern in allen Geweben des Körpers weit verbreitet. Blutkörper-

---

1) P. Mantegazza, a. a. O.

2) A. Schmidt, Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen, Dorpat 1876 sowie a. a. O. S. 7 u. 8.

3) A. Schmidt, Ueber den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung, Du Bois' Arch., 1861, S. 682 sowie a. a. O. S. 18 und besond. A. Nauck, Ueber eine neue Eigenschaft der Produkte der regressiven Metamorphose der Eiweißkörper, Inaug.-Dissert., Dorpat 1886, S. 39. Wie die roten Blutkörperchen verhalten sich höchst wahrscheinlich auch die sogenannten „Blutplättchen". Vgl. hierüber R. Mosen, Die Herstellung wägbarer Mengen von Blutplättchen, Du Bois' Arch., 1893, S. 363 u. ff., sowie namentlich L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 155—158. In diesen beiden Abhandlungen findet sich die ältere Litteratur.

4) Rauschenbach, Ueber die Wechselwirkung zwischen Protoplasma und Blutplasma, Inaug.-Diss., Dorpat 1883.

5) Grohmann, Ueber die Einwirkung des zellfreien Blutplasmas auf einige pflanzliche Mikroorganismen, Inaug.-Dissert., Dorpat 1884.

chen- und Gewebsextrakte erzeugen übrigens nicht nur im zellfreien Blutplasma, sondern auch bei lebenden Tieren, in genügender Menge intravenös injiziert, momentan intravaskuläre Gerinnung und plötzlichen Tod [1]). Dementsprechend wird ferner durch diese Auszüge auch die Fibrinbildung in dem bereits aus der Ader getretenen Blut auffallend beschleunigt.

Gleich dem zellfreien Blutplasma verhalten sich gewisse pathologische Transsudate, wie Hydrocele- oder Hydropericardialflüssigkeit, welche ebenfalls von morphologischen Elementen vollkommen frei sind und dem Blutplasma analog zusammengesetzt scheinen. Sie gerinnen nicht spontan [2]), wohl aber sogleich beim Zusatz von etwas Blutgerinnsel, Blutserum, Leukocytenextrakt oder irgend welchen Gewebsauszügen.

Hier mag noch der Befund von Fano [3]) mitgeteilt werden, nach welchem Plasma aus Peptonblut, falls es durch andauerndes Centrifugieren gelungen ist, dasselbe frei von Leukocyten und roten Blutkörperchen zu erhalten, unter keinen Umständen gerinnt, auch nicht auf Zusatz von Wasser oder Einleiten von Kohlensäure (vgl. S. 132). Wohl aber erfolgt darin schnelle Fibrinbildung, wenn zu der mit Wasser verdünnten Flüssigkeit Leukocytenextrakt gegeben wird.

Aus dem Einfluß der intakten oder andererseits in Zerfall geratenen Leukocyten auf das Ausbleiben bezw. auf den Eintritt der Blutgerinnung erklärt sich nunmehr die bereis erwähnte Thatsache (vgl. S. 131), daß Blut auch außerhalb der lebenden Gefäßwand nicht gerinnt, wenn man dasselbe direkt in einem mit Vaselin bestrichenen Gefäß auffängt. Denn hierdurch wird ebenso, wie innerhalb der gesunden Adern, die Adhäsion der weißen Blutkörperchen an den Glaswandungen und somit auch ihr Zerfall verhindert. Wirft man aber nur etwas Staub oder Kohlepulver in das flüssige Blut, so beginnt alsbald ein Zerfall von Leukocyten und somit auch die Fibrinbildung. Daß der Anstoß zur Gerinnung von Substanzen ausgeht, welche in den Blutkörperchen enthalten sind, dürfte somit erwiesen sein.

Weitere Untersuchungen haben ergeben, daß die Fibringerinnung sich nur auf einen bestimmten Eiweißkörper des Blutplasmas, nämlich auf das Fibrinogen, bezieht. Wird dasselbe aus Salzplasma rein dargestellt, in schwach alkalisch oder auch neutral reagierender, verdünnter Kochsalzlösung aufgenommen und mit kleinen Mengen eines löslichen Kalksalzes vermischt, so erfolgt sogleich eine typische Faserstoffbildung, sobald man zur Lösung etwas Leukocytenauszug oder aber den Extrakt aus irgendwelchem anderen Protoplasma giebt. Die in diesen Auszügen vorhandenen Gerinnungserreger spalten nämlich das Fibrinogen unter Wasseraufnahme (vgl. Teil I, S. 83) in der Weise, daß aus demselben einerseits Fibrin und andererseits ein löslicher, globulinartiger Eiweißkörper, das sogenannte „Fibringlobulin“,

---

1) O. Groth, Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute, Inaug.-Dissert., Dorpat 1884, sowie besonders F. Krüger, Zur Frage über die Faserstoffgerinnung im allgemeinen und die intravaskuläre Gerinnung im speciellen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 201 u. ff.

2) A. Buchanan, London Med. Gazette, 1835 u. 1845.

3) Fano, Das Verhalten des Peptons gegen Blut und Lymphe, Du Bois' Arch., 1881, S. 277.

entsteht. Und zwar bildet das Fibrin etwa $^2/_3$ und das Fibringlobulin etwa $^1/_3$ der zersetzten Muttersubstanz. Andere Proteïnstoffe des Plasmas als das Fibrinogen sind zur Fibrinbildung durchaus nicht erforderlich, wie HAMMARSTEN und neuere Forscher im Widerspruch mit ALEXANDER SCHMIDT unwiderleglich nachgewiesen haben [1]).

Dagegen kommt die Blutgerinnung nur zustande bei Gegenwart einer gewissen Menge von löslichen Kalkverbindungen im Plasma. Denn durch Zusatz von kalkfällenden Fluorverbindungen oder Oxalaten wird, wie schon oben (vgl. S. 131) mitgeteilt ist, die Fibrinbildung völlig verhindert. Andererseits aber läßt sich auch nach den Befunden von HAMMARSTEN durch Zugeben von etwas Chlorcalcium zum frisch aus der Ader gelassenen Blut der Eintritt der Gerinnung auffallend beschleunigen [2]). Es scheint somit das Fibrin, welches thatsächlich auch im reinsten Zustande konstant nicht unerhebliche Mengen von Kalk enthält [3]), die Kalkverbindung eines an und für sich im Plasma löslichen Eiweißstoffes zu sein, welcher neuerdings von LILIENFELD [4]) als „Thrombosin" bezeichnet wird.

Die Blutgerinnung zeigt offenbar mit der Labgerinnung der Milch (vgl. T. I, S. 194) die größte Analogie [5]). Das ausgeschiedene Fibrin oder der „Thrombosinkalk" läßt sich durchaus mit dem unlöslichen Käse oder dem „Parakaseïnkalk" vergleichen. Während das Kaseïn unter der Einwirkung des Labenzyms in Parakaseïn und in eine Albumose (das sogenannte Molkeneiweiß) zerfällt, scheint bei der Blutgerinnung das Fibrinogen entsprechend gespalten zu werden, so daß aus ihm neben Thrombosin das Fibringlobulin entsteht. Sekundär geht dann das lösliche Thrombosin durch Kalkaufnahme ebenso in den unlöslichen Faserstoff über, wie das lösliche Parakaseïn sich mit Kalk zum unlöslichen Käse verbindet. Ueberhaupt kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß die Blutgerinnung, in Widerspruch mit den von mancher Seite hierüber geäußerten weitgehenden Hypothesen, als ein ebenso einfacher chemischer Vorgang wie die Lab-

1) Vgl. besonders O. HAMMARSTEN, Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung, Upsala 1875 sowie Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 211 und besonders ebendas., Bd. 30, 1883, S. 461. Ferner J. FREDERIKSE, Einiges über Fibrin und Fibrinogen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 146, sowie M. ARTHUS, Ueber das Fibrin, Arch. de Physiol., 1894, No. 3, S. 552. L. LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 127—128.

2) O. HAMMARSTEN, Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung, Upsala 1875. Vgl. auch J. GREEN, Journ. of Physiol., Bd. 8, 1887, S. 354. S. RINGER und H. SAINSBURG, Die Wirkung von Salzen bei der Gerinnung, ebendas., Bd. 11, 1890, S. 369. ARTHUS und PAGÈS, Arch. de Physiol., Bd. 22, 1890, S. 739.

3) VIRCHOW, Ueber die chemischen Eigenschaften des Faserstoffes, Zeitschr. f. ration. Medizin, 1846, S. 262. E. BRÜCKE, Ueber die Ursachen der Gerinnung des Blutes, Virchow's Arch., Bd. 12, 1857, S. 186, und besonders J. FREDERIKSE, a. a. O., S. 157 u. folg. Hier findet sich die übrige Litteratur.

4) L. LILIENFELD, a. a. O., S. 121.

5) Vgl. besonders M. ARTHUS, Vergleich der Blutgerinnung mit der Käsegerinnung der Milch, Compt. rend. soc. biol., 1893, S. 435, ferner L. LILIENFELD, a. a. O., S. 132.

gerinnung der Milch erkannt werden dürfte, nachdem wir über die Eigenschaften der bei diesen Prozessen beteiligten Substanzen einen tieferen Einblick gewonnen haben werden, als dies zur Zeit der Fall ist.

Während die bisher mitgeteilten Thatsachen als feststehend gelten können, sind die Ansichten noch geteilt über die Frage, welche Substanzen der zerfallenden Leukocyten bei der Blutgerinnung die Spaltung des Fibrinogens in Fibrin und Fibringlobulin zustande bringen.

ALEXANDER SCHMIDT und die Dorpater Schule betrachten die Blutgerinnung entschieden als einen enzymatischen Prozeß. Die Blutkörperchen, besonders die weißen, sollen hiernach eine zymogenartige Substanz, das sogenannte „Prothrombin", enthalten, aus welchem unter dem Einfluß anderer, ebenfalls in den Blutzellen vorhandener, sogenannter „zymoplastischer" Substanzen [1]) beim Zerfall der Blutkörperchen das fertige Fibrinferment oder das „Thrombin" entsteht. Dies wird aus mancherlei Beobachtungen geschlossen, besonders aber aus der Thatsache, daß Salzplasma nur dann beim nachträglichen Verdünnen mit Wasser gerinnt, falls der Salzzusatz zu dem aus der Ader strömenden Blut nicht momentan, sondern erst nach Bruchteilen einer Minute stattgefunden hatte. Vermischt man dagegen das abgelassene Blut und die Salzlösung augenblicklich, so hat der nachträgliche Wasserzusatz keine Gerinnung zur Folge, offenbar, weil unter diesen Umständen in dem betreffenden Blut eine nennenswerte Fermententwickelung nicht eintreten konnte und sich daher in dem abgehobenen Salzplasma nur das in der starken Salzlösung beständige „Prothrombin" vorfindet. Zur Gerinnung derartiger Flüssigkeiten, welche nach SCHMIDT als „proplastische" bezeichnet werden, ist der Zusatz von Wasser und fertigem Fibrinferment erforderlich.

Dieses Enzym läßt sich nach ALEXANDER SCHMIDT leicht aus geronnenem oder defibriniertem Blut oder auch aus Blutserum darstellen. Zu diesem Zweck läßt man auf die fermenthaltigen Flüssigkeiten während einiger Monate überschüssigen starken Alkohol einwirken, filtriert denselben ab und extrahiert das lufttrockene Koagulat während einer halben Stunde mit wenig Wasser. Dieser Auszug, welcher nur schwach die Eiweißreaktionen giebt, und von welchem eine Probe nach dem Abdampfen nur ganz geringe Mengen von festem Rückstand erkennen läßt, enthält das fertige Fibrinferment. Dasselbe bewirkt in reinen Fibrinogenlösungen bei Gegenwart von wenig löslichen Kalksalzen oder in an und für sich nicht gerinnbarer Hydroceleflüssigkeit sogleich intensive Fibringerinnung. Injiziert man ferner die fermenthaltige Flüssigkeit in das Gefäßsystem eines Tieres, so kann hierdurch augenblicklich tödliche Thrombose herbeigeführt werden [2]).

Im cirkulierenden Blut findet sich kein fertiges Fibrinferment. Dies folgt aus dem Befund, daß ein genau in der eben geschilderten Weise bereitetes Wasserextrakt sich als gerinnungserregendes Agens völlig untauglich erweist, wenn man, anstatt bereits geronnenes Blut

1) Die zymoplastischen Substanzen sind nach L. LILIENFELD nichts anderes als Monokaliumphosphat. Vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 164.

2) M. EDELBERG, Ueber die Wirkungen des Fibrinfermentes im Organismus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 12, 1879, S. 283.

mit Alkohol zu behandeln, das Blut direkt aus der Ader in Weingeist auffängt [1]). Das Fibrinferment entsteht also erst außerhalb des Organismus beim Zerfall der Blutzellen.

Die wäßrige Lösung des Fibrinfermentes bleibt unverändert beim Zusatz aller derjenigen antiseptischen Mittel, welche erfahrungsgemäß die Enzyme nicht schädigen. Beim Erwärmen auf 75° C wird die Flüssigkeit getrübt und dann völlig unwirksam. Dagegen kann man das Enzym im trockenen Zustande ziemlich stark erhitzen, ohne daß es an Wirksamkeit einbüßt. Das Fibrinferment verhält sich also in jeder Beziehung wie die übrigen bekannten Enzyme. Schließlich mag noch erwähnt werden, daß es in wäßriger Lösung die Eigenschaften der Globuline zeigt [2]) und dementsprechend vollkommen frei ist von Phosphor [3]), was bemerkenswert ist, sowohl mit Rücksicht auf eine gegenteilige Angabe von Pekelharing [4]), welcher das Fibrinferment für die Kalkverbindung eines Nukleoalbumins erklärt, als auch besonders auf die gleich zu besprechenden Versuche von Lilienfeld [5]).

Dieser Forscher, welcher übrigens die Existenz des Fibrinfermentes durchaus bestätigt, hat nämlich gefunden, daß außer diesem Enzym auch noch andere Substanzen, welche sich speciell aus den Kernen der Blutkörperchen gewinnen lassen, eine Spaltung des labilen Fibrinogenmoleküls unter Faserstoffbildung zustande bringen.

Dies gilt besonders für das in allen Zellkernen vorhandene Leukonukleïn, einen der beiden Komponenten des Nukleohistons, welches oben (vgl. S. 108) als die Verbindung eines basischen Proteïnstoffes, des sogenannten Histons, mit eben dem Leukonukleïn bezeichnet wurde.

Die deutlich sauer reagierende Lösung des letzteren ruft in gleicher Weise wie das Fibrinferment in jedem natürlichen oder künstlichen Gerinnungssubstrat, welches neben Fibrinogen eine genügende Menge von Kalksalzen enthält — also im zellfreien Blutplasma, in kalkhaltigen Fibrinogenlösungen und Transsudaten, sowie im Peptonplasma — Fibringerinnung hervor. Ebenso verhält sich Leukonukleïn bei der Injektion in die Blutbahn, indem hiernach momentan eine weitgehende Thrombosierung der Gefäße und plötzlicher Tod erfolgt.

Fehlen dagegen in den betreffenden Fibrinogenlösungen die zur Fibrinbildung erforderlichen Kalksalze, so bleibt zwar beim Zusatz der sauren Leukonukleïnlösung die Gerinnung aus, dagegen entsteht in der Flüssigkeit ein massiger, sich gut absetzender Niederschlag von

1) Vgl. Jakowicki, Zur physiologischen Wirkung der Bluttransfusion, Inaug.-Diss., Dorpat 1875.

2) Vgl. besonders Halliburton, Ueber die Natur des Fibrinfermentes, Journ. of Physiol., Bd. 9, 1888, S. 229. Hier findet sich die übrige Litteratur.

3) L. Lilienfeld, a. a. O. S. 162.

4) C. Pekelharing, Untersuchungen über das Fibrinferment, Verhandl. d. Königl. Akad. d. Wissenschaften zu Amsterdam, 1892 sowie Centralbl. f. Physiol., Bd. 9, 1895, S. 102—111.

5) L. Lilienfeld, Ueber Blutgerinnung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 103 u. folg. Vgl. auch A. Kossel, Neuere Untersuchungen über die Blutgerinnung, Berl. klin. Wochenschr., 1893, No. 21.

Thrombosin, welches abfiltriert und in etwas verdünnter Sodalösung aufgenommen, beim Vermischen mit etwas Chlorcalciumlösung schnell erstarrt, indem es in seiner ganzen Menge in typischen Faserstoff übergeht. Die Spaltung des Fibrinogens durch das Leukonukleïn tritt also auch in kalkfreien Lösungen ein, doch kann dieselbe hier nicht zur Fibrinbildung führen.

Uebrigens wird Thrombosin nicht nur aus kalkfreien Fibrinogenlösungen, sondern auch aus Salzplasma durch Zugeben von Leukonukleïn gefällt. Hiernach scheint die gerinnungsverhindernde Wirkung der Neutralsalze gegenüber dem Blut in erster Linie darin zu bestehen, daß sie die Verbindung des Thrombosins mit dem Kalk nicht zustande kommen lassen, während die primäre Spaltung des Fibrinogens in dem salzhaltigen Blut thatsächlich einzutreten scheint. Wenigstens spricht hierfür die Beobachtung von Green [1]), daß man im zellfreien Salzplasma direkt, auch ohne Verdünnung mit Wasser, durch Hinzufügen eines Ueberschusses von löslichen Kalksalzen Fibringerinnung hervorzurufen vermag.

In jeder Beziehung ebenso wie das Leukonukleïn [2]) verhält sich gegenüber kalkhaltigen sowie kalkfreien Fibrinogenlösungen das weitere Spaltungsprodukt des Leukonukleïns, die eiweißfreie Nukleïnsäure. Ja Lilienfeld hat gezeigt, daß man auch mittels Essigsäure — und wohl aller anderen Säuren — reine Fibrinogenlösungen zerlegen und das entstandene, in sauren Flüssigkeiten unlösliche Thrombosin ausfällen kann, welch letzteres dann nach dem Auswaschen und Auflösen in verdünnter Soda beim Zusammenbringen mit Kalksalzen in Fibrin übergeht [3]).

Bei diesen Zersetzungen der Fibrinogenlösung durch Leukonukleïn, Nukleïnsäure und Essigsäure ist der entstehende Niederschlag reines Thrombosin, und nicht etwa eine Verbindung desselben mit den genannten Fällungsmitteln. Speciell für die Nukleïnsäure ist diese Thatsache sehr auffallend, da dieselbe ja sonst in Eiweißlösungen Niederschläge erzeugt, welche Eiweiß-Nukleïnsäureverbindungen vorstellen (vgl. Teil I, S. 44). Erstaunlicher Weise macht hiervon das Fibrinogen, oder vielmehr das aus ihm entstandene Thrombosin, eine Ausnahme, indem hier offenbar nur die sauren Eigenschaften der Nukleïnsäure zur Geltung kommen.

Während das Leukonukleïn und die daraus durch weitere Spaltung entstehende Nukleïnsäure die Fibringerinnung des Blutes beschleunigen, besitzt die andere Komponente des Nukleohistons, das basische albumosenartige Histon, keineswegs gerinnungserregende, sondern im Gegenteil bei allen Tieren ausgesprochen gerinnungshemmende Eigenschaften, und zwar sowohl gegenüber dem kreisenden Blut, als

---

1) J. Green, Journ. of Physiol, Bd. 8, 1887, S. 354. Vgl. auch Ringer und Sainsbury, ebendas., Bd. 11, 1890, S. 369.

2) Gleich dem Leukonukleïn scheinen übrigens auch andere Nukleoalbumine die Gerinnung des Blutplasmas einleiten zu können. Dies hat wenigstens Hammarsten für das Kaseïn schon vor Jahren bewiesen (O. Hammarsten, Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung, Upsala 1875). Vgl. ferner Pekelharing, a. a. O. S. 28 und 29. Halliburton und Brodie, Nukleoalbumine und intravaskuläre Gerinnung, Journ. of Physiol., Bd. 17, 1894, S. 135.

3) Vgl. J. Frederikse, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 160.

auch wenn man es außerhalb der Gefäße zum Aderlaßblut giebt. Das hieraus gewonnene „Histonplasma" ist ganz besonders beständig und nur durch Zugeben von Nukleïnsubstanzen zur Gerinnung zu bringen.

Der Antagonismus in der Wirkung der beiden Bestandteile des Nukleohistons tritt denn auch im Verhalten des letzteren selbst zu Tage.

LILIENFELD hat nämlich nachgewiesen, daß aus Leukocyten dargestelltes Nukleohiston, welches im wesentlichen mit den von ALEXANDER SCHMIDT als „Präglobulin" und „Cytoglobulin" sowie mit dem von WOOLDRIDGE als „Gewebsfibrinogen" beschriebenen Substanzen übereinstimmt, in hohem Maße die Gerinnung kalkhaltiger Fibrinogenlösungen oder des kaltfiltrierten Pferdeblutplasmas beschleunigt, falls man kleine Mengen davon zu diesen Flüssigkeiten giebt. In größeren Quantitäten dagegen wirkt das Nukleohiston gerade ausgesprochen gerinnungswidrig. Es scheint also im ersten Falle die gerinnungserregende Wirkung des Leukonukleïns, im letzteren Falle die gerinnungshemmende Eigenschaft des Histons sich Geltung zu verschaffen.

Aus Salzplasma oder kalkfreien Fibrinogenlösungen dagegen fällt das Nukleohiston, gleich dem Leukonukleïn, freies Thrombosin.

Spritzt man endlich einem Tiere Nukleohistonlösung ins Blut, so entstehen ausgedehnte Thrombosen, welche den sofortigen Tod des Tieres herbeiführen, während das aus der Ader gelassene Blut seine Gerinnbarkeit verloren hat[1]). Bei derartigen Injektionen soll nach LILIENFELD[2]) das Nukleohiston durch unbekannte Kräfte in seine beiden Komponenten zerfallen, und dann zuerst das Leukonukleïn seine Wirksamkeit dahin entfalten, daß es vom Fibrinogen das Thrombosin abspaltet, welches in Berührung mit den im Plasma gelösten Kalksalzen in Faserstoff übergeht. Hierauf scheint das Histon zu wirken und den Rest des Blutes ungerinnbar zu machen. Thatsächlich läßt sich nach Nukleohistoninjektionen im unmittelbar darauf entnommenen Aderlaßblute freies Histon nachweisen, welches unter diesen Umständen WRIGHT[3]) auch im Harn gefunden haben will.

Ist durch die eben mitgeteilten Befunde von LILIENFELD der Beweis erbracht, daß die Blutgerinnung auch bei vollkommenem Fehlen des Fibrinfermentes lediglich durch das Nukleohiston der Leukocyten (und ebenso durch die Nukleïnsubstanzen der Blutplättchen)[4]) zustande kommen kann, so bleibt es doch fraglich, welcher von diesen Faktoren für gewöhnlich den Gerinnungsprozeß in dem aus der Ader fließenden Blut einleitet.

Anders liegen die Verhältnisse bei dem durch Abkühlung mit folgendem Filtrieren gewonnenen Blutplasma. Zwar wurde oben

---

1) Vgl. WOOLDRIDGE, Ueber intravaskuläre Gerinnungen, Du Bois Arch., 1886, S. 397. Derselbe, „Die Gerinnung des Blutes", herausgegeben von M. v. FREY, Leipzig 1891. LILIENFELD, a. a. O. S. 138—149.

2) LILIENFELD, a. a. O. S. 139. Zu derselben Annahme gelangte übrigens schon früher PEKELHARING, a. a. O. S. 43—47.

3) A. WRIGHT, Ueber Gewebe- und Zellfibrinogen in seiner Beziehung zur Pathologie des Blutes, The Lancet, 1892, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 141. Vgl. hiergegen indessen C. MARTIN, Journ. of Physiol., Bd. 15, 1894, S. 375.

4) LILIENFELD, a. a. O. S. 155—158.

gesagt, daß dieses aus Mangel an Leukocytenbestandteilen flüssig bleibe. Indessen gilt dies nur für eine Reihe von Stunden, worauf früher oder später doch eine spontane Fibrinbildung erfolgt. Diese Gerinnung scheint thatsächlich durch sehr kleine Mengen von Nukleohiston eingeleitet zu werden, welche während der Filtration aus den weißen Blutkörperchen austreten und allmählich zur Wirkung gelangen. Wenigstens erhält man durch die Verdauung von zellfreiem Blutplasma mittels Magensaft regelmäßig etwas Nukleïn [1]).

Da es feststeht, daß auch während des Lebens fortwährend Blutkörperchen zu Grunde gehen, scheint endlich die Frage berechtigt, warum nicht auch im kreisenden Blut Thrombosen entstehen, da ja unter diesen Umständen Fibrinferment und Nukleohiston ins Plasma gelangen müssen. Indessen scheinen gewisse Befunde darauf hinzudeuten, daß die Auflösung der Blutzellen nicht innerhalb der Gefäße, sondern vielmehr in gewissen Geweben erfolgt, so daß die Blutbahn von gerinnungserregenden Substanzen unter normalen Verhältnissen stets frei bleibt [2]).

Ueber die Eigenschaften der beiden Spaltungsprodukte, welche bei der Blutgerinnung aus dem Fibrinogen entstehen, soll nachträglich noch folgendes bemerkt werden.

Das unlösliche Fibrin oder der Faserstoff (Thrombosinkalk) entsteht bei der Gerinnung keineswegs in so bedeutender Menge, als es zunächst den Anschein hat, da seine Quantität nur 0,1—0,4 Proz. von dem Gewicht des betreffenden Blutes ausmacht. Trotzdem ist das frische Fibrin so voluminös, daß es in seinen Maschenräumen alle Formelemente einzuschließen vermag, um so die gesamte Blutmenge in eine gallertige Masse zu verwandeln.

Ganz reines Fibrin erhält man nur durch Zusammenbringen von Fibrinogen, etwas Chlorcalcium und Fibrinferment, während der aus dem Plasma und namentlich der aus dem Blut gewonnene Faserstoff regelmäßig stark verunreinigt ist, sowohl mit phosphorhaltigen Bestandteilen weißer Blutkörperchen, als auch mit Serumglobulin [3]). Letzteres ist indessen durch Auswaschen des Fibrins mit öfters zu erneuernder kalter 5-proz. Kochsalzlösung unter gleichzeitigem Durchkneten leicht zu entfernen [4]).

Der völlig reine Faserstoff ist, gleich den koagulierten Eiweißstoffen, unlöslich in Wasser und in neutralen Flüssigkeiten, falls letztere nur kurze Zeit einwirken. Behandelt man aber das Fibrin einige Wochen hindurch mit 5—10-proz. Kochsalzlösung, so löst es sich doch allmählich vollkommen auf, angeblich unter Bildung von zwei globulinartigen Eiweißstoffen [5]). Und zwar tritt diese Lösung des Fibrins auch dann ein, wenn die salzhaltige Flüssigkeit täglich

1) Lilienfeld, a. a. O. S. 133.

2) Vgl. N. Josephus Jitta, Ueber experimentelle Hämoglobinurie und Hämoglobinämie, Inaug.-Dissert. Amsterdam, 1885.

3) Vgl. Plósz, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 382, Kistiakowsky. ebendas., Bd. 9, 1874, S. 442 und besonders: A. Herrmann, Ueber die Verdauung des Fibrins durch Trypsin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 511 und 522—523.

4) A. Herrmann, a. a. O. S. 511.

5) Vgl. J. Green, Ueber die Wirkung von Natriumchlorid bei der Lösung von Fibrin, Journ. of Physiol., Bd. 8, 1888, S. 372.

erneuert wird. Dennoch ist es sehr fraglich, ob diese Löslichkeit des Faserstoffs ihm selbst zukommt, oder nicht vielmehr auf die Gegenwart von anhaftenden bakteriellen Enzymen zu beziehen ist (vgl. Teil-I, S. 76). In verdünnten Alkalien und Säuren quillt das Fibrin und geht nach Tagen ebenfalls allmählich in Lösung. Seine Verdauung in Magen- und Pankreassaft erfolgt dementsprechend auffallend schnell. Durch Erwärmen mit Wasser von 75° C oder Einwirkung von Alkohol wird der Faserstoff fest und brüchig und ist dann in salzhaltigen Flüssigkeiten nicht mehr löslich.

Das Fibringlobulin ist nach den Befunden von HAMMARSTEN ein bei 65° C koagulierendes Globulin. Dasselbe wird vom Fibrinogen nicht nur bei der Fibringerinnung, gleichviel wodurch diese eingeleitet ist, abgespalten, sondern es entsteht auch aus der fibrinogenen Substanz, wie schon erwähnt wurde (vergl. S. 165), durch Erhitzen derselben auf 56—60° C oder durch Einwirkung von Essigsäure auf diesen Eiweißkörper. Bemerkenswert ist es, daß Fibringlobulin schon beim Eindampfen seiner wäßrigen Lösung in albumosenartige Substanzen zu zerfallen scheint[1]).

Die Gase des Blutes sind Sauerstoff, Kohlensäure und Stickstoff. Sie entweichen aus demselben vollkommen und frei von jeder Luftbeimischung, wenn man das Blut aus einer in die Ader eingeführten Kanüle in den evakuierten Recipienten einer PFLÜGER'schen[2]) Quecksilberluftpumpe einströmen läßt. Nach der Entfernung des Wasserdampfes durch konzentrierte Schwefelsäure werden die Blutgase in ein Eudiometer übergeführt und nach den Regeln der Gasanalyse quantitativ bestimmt. Uebrigens ist ein möglichst schnelles Entgasen des Blutes schon aus den Grunde notwendig, weil dasselbe beim Stehen durch innere Oxydationsvorgänge einen Verlust an Sauerstoff erleidet.

Nach diesem Prinzip hat bereits MAGNUS[3]) festgestellt, daß das arterielle Blut mehr Sauerstoff enthält als das venöse, und daß umgekehrt das letztere reicher an Kohlensäure ist als das arterielle.

Nach den späteren Untersuchungen von PFLÜGER[4]) lassen sich aus dem arteriellen Blut von Hunden im Mittel etwa 21 Volumenprozente Sauerstoff (gemessen bei 0° und 760 mm Quecksilberdruck)

---

1) Vgl. hierüber LILIENFELD, a. a. O. S. 122—125 u. 127. Vgl. auch die Befunde von F. MITTELBACH, Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 19, 1894, S. 295—296.

2) Die Beschreibung dieses Apparates findet sich bei PFLÜGER, Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium zu Bonn, Berlin 1865, S. 183, sowie ALEXANDER SCHMIDT, Verhandl. d. Sächs. Ges. d. Wissensch., Bd. 19, 1867, S. 30. Ueber eine selbstthätige Blutgaspumpe vergl. A. KOSSEL und A. RAPS, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 644.

3) MAGNUS, Poggendorf's Ann. d. Physik, Bd. 40, 1837, S. 583 und Bd. 64, 1845, S. 177.

4) PFLÜGER, Centralbl. f. d. med. Wissenschaften, 1867, S. 722 u. dessen Archiv, Bd. 1, 1868, S. 288. Hier findet sich die ältere Litteratur.

erhalten, während dasselbe But im venösen Zustande nur höchstens 12 Volumenprozente Sauerstoff an das Vakuum abgiebt.

Ferner enthält das arterielle Hundeblut im Mittel etwa 38 Volumenprozente Kohlensäure, das venöse Blut dagegen im Mittel etwa 46 Volumenprozente [1]), welche in der Asphyxie bis auf 70 Volumenprozente steigen können, während unter diesem Umständen der Sauerstoff bis auf Spuren verschwindet [2]).

An Stickstoff findet sich im arteriellen und venösen Blut etwa gleichviel, nämlich etwa 2 Volumenprozente.

Diese Gase sind nur zum kleinsten Teil vom Blute physikalisch absorbiert. Denn, wie schon oben ausgeführt wurde, ist Sauerstoff an das Hämoglobin der roten Blutkörperchen chemisch gebunden, und ebenso findet sich Kohlensäure als Bikarbonat im Blutplasma gelöst.

Hieraus erklärt es sich, daß der Sauerstoff des unter einem Recipienten befindlichen Blutes beim allmählichen Auspumpen der Luft nicht in Mengen entbunden wird, welche der nach und nach eintretenden Druckverminderung des Sauerstoffs proportional sind, wie dies nach dem DALTON'schen Gesetze bei einfach absorbierten Gasen zutrifft, sondern daß der Blutsauerstoff erst dann zu entweichen beginnt, wenn der Luftdruck im Recipienten bis auf 358 mm Hg, also etwa auf die Hälfte des äußeren Barometerstandes herabgesetzt ist, was einem Partiardruck des Sauerstoffs von 80 mm Hg (bei Körpertemperatur) gleichkommt.

Entsprechend verhält sich das entgaste Blut, wenn man allmählich wieder Luft in den Recipienten eintreten läßt. Erst bei dem Druck einer halben Atmosphäre beginnt langsam die Absorption des Sauerstoffs durch die hämoglobinhaltige Flüssigkeit.

Uebrigens zeigt schon eine flüchtige Betrachtung der im Blut vorhandenen Sauerstoffquantitäten, daß diese in ihrer Hauptmenge nicht physikalisch absorbiert sein können [3]). Denn das Blutplasma vermag nicht mehr Sauerstoff zu absorbieren, als reines Wasser, und kann daher von diesem Gase bei Körpertemperatur aus der atmosphärischen Luft nur 0,3 Volumenprozente aufnehmen. Thatsächlich aber ist im arteriellen Blute nicht weniger als die 70-fache Menge dieses Sauerstoffquantums enthalten.

Genau wie das Blut verhalten sich Lösungen des krystallisierten Hämoglobins unter dem Recipienten der Luftpumpe. Sie vermögen etwa ebenso viel Sauerstoff aufzunehmen als Blutmengen, welche den gleichen Gehalt an Blutfarbstoff besitzen, wobei die etwa verschiedenen Volumina der Lösungen und des Blutes kaum ins Gewicht fallen.

Bestimmt man ferner in verschiedenen Blutproben, welche unter der Luftpumpe wechselnden Graden der Luftverdünnung ausgesetzt wurden, den Sauerstoff- und den Hämoglobingehalt, so zeigt sich, daß beide Werte stets proportional sind, das heißt dem oben erwähnten Sauerstoffbindungsvermögen des Blutfarbstoffs (vgl. S. 150) entsprechen, nach welchem 1 Molekül Hämoglobin 1 Molekül Sauerstoff,

---

1) A. SCHÖFFER, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 41, 1860, S. 589. SCZELKOW, ebendas., Bd. 45, 1862, S. 171.

2) Vgl. N. STROGANOW, Pflüger's Arch., Bd. 12, 1876, S. 22.

3) Vgl. J. v. LIEBIG, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 79, 1851. S. 112, sowie LOTHAR MEYER, Die Gase des Blutes, Inaug.-Diss., Göttingen 1857.

oder 1 g Hämoglobin etwa 1,56 ccm Sauerstoff (gemessen bei 0° und 760 mm Hg-Druck) aufzunehmen vermag.

So findet sich zum Beispiel, daß an der Luft geschütteltes Hundeblut bei einem Gehalt von 14,5 Proz. Hämoglobin über 22 Volumenprozente Sauerstoff enthält, was der berechneten Sauerstoffmenge ($1,56 \times 14,5 = 22,6$) entspricht. Die geringe Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt des an der Luft geschüttelten und dem des direkt einer Arterie entströmenden Blutes erklärt sich aus der Thatsache, daß auch arterielles Blut niemals vollkommen, sondern nur zu $^{9}/_{10}$ bis $^{14}/_{15}$ Proz. mit Sauerstoff gesättigt ist, während beim Schütteln mit Luft absolute Sauerstoffsättigung eintritt.

Ist somit festgestellt, daß der Sauerstoff des Blutes bis auf verhältnismäßig geringe Mengen, welche im Plasma gelöst sind [1]), sich in chemischer Bindung befindet, so gilt dasselbe auch für die Kohlensäure.

Diese kann ebenfalls bei weitem zum größten Teil nicht physikalisch absorbiert sein. Dies geht schon daraus hervor, daß der Partiardruck der Kohlensäure im Blute viel zu gering ist, um erhebliche Mengen des Gases als einfach gelöst annehmen zu lassen. Nach der im venösen Blut des Hundes vorhandenen Kohlensäurespannung von 41 mm Hg [2]) könnten daselbst nur etwa 2,5 Volumenprozente Kohlensäure physikalisch absorbiert sein und im arteriellen Blute sogar nur etwa die Hälfte dieser Menge, während thatsächlich (vgl. oben) im venösen Blute 46 und im arteriellen 38 Volumenprozente dieses Gases gefunden sind.

Die Art der Kohlensäurebindung im Blut ist eine verschiedene.

Ein Teil des Gases ist im Blutplasma offenbar als Bikarbonat vorhanden und entweicht dementsprechend zur Hälfte unter der Luftpumpe bei einer bestimmten Druckverminderung, wobei das saure kohlensaure Natron in das neutrale Salz übergeht.

Ein weiterer Anteil der Kohlensäure bildet vielleicht mit Eiweißstoffen des Blutplasmas eine sehr lockere Verbindung, doch ist hierüber nichts Näheres bekannt.

Endlich enthalten auch die roten Blutkörperchen Kohlensäure [3]), wahrscheinlich in lockerer Weise an das Hämoglobin gebunden (vergl. S. 162). Und zwar beträgt die Menge dieser in den isolierten Körperchen vorhandenen Kohlensäure annähernd $^{1}/_{5}$ des gesamten im Blute vorhandenen Kohlendioxyds.

Entgast man das abgeschiedene Blutserum im Vakuum, so werden etwa 24 Volumenprozente von der Kohlensäure des Gesamtblutes erhalten, während weitere etwa 7 Volumenprozente erst beim Zusatz einer Säure aus dem Rückstand entweichen [4]). Diese letzteren ent-

---

1) Vgl. hierüber G. Hüfner, Ueber das Gesetz des Dissociation des Oxyhämoglobins und über einige daran sich knüpfende wichtige Fragen aus der Biologie, Du Bois' Arch., 1890, S. 1.

2) Vgl. S. Wolffberg, Pflüger's Arch., Bd. 4, 1871, S. 465 und Bd. 6, 1872, S. 23. G. Strassburg, ebendas., Bd. 6, 1872, S. 65 und M. Nussbaum, ebendas., Bd. 7, 1873, S. 296.

3) Alexander Schmidt, Sitzungsber. d. Sächs. Ges. d. Wissensch., Bd. 19, 1867, S. 30.

4) Vgl. Pflüger, Ueber die Kohlensäure des Blutes, Bonn 1864, S. 11.

stammen offenbar dem neutralen Natronkarbonat, welche sich während der Druckverminderung aus dem ursprünglichen Bikarbonat des Blutserums gebildet hat.

Der Zusatz einer Säure zum Zweck der Austreibens dieser an Natron fest gebundenen Kohlensäure ist unnötig, wenn man nicht das abgeschiedene Blutserum, sondern das Blut als Ganzes durch Evakuieren entgast. Unter diesen Umständen gewinnt man stets die gesamte vorhandene Kohlensäure [1]), nämlich aus arteriellem Blut etwa 38 Volumenprozente. Ja, wenn man selbst ansehnliche Sodamengen dem Blute noch beifügt, so werden auch diese unter Kohlensäureentwicklung im Vakuum zerlegt [2]).

Diese auffallende Erscheinung muß auf das Freiwerden des Hämoglobins aus dem bei der Entgasung zerfallenden roten Blutkörperchen zurückgeführt werden. Denn der Blutfarbstoff besitzt thatsächlich saure Eigenschaften und vermag wenigstens im Vakuum aus Sodalösung Kohlensäure zu eliminieren [3]).

Der geringe Stickstoffgehalt des Blutes ist einfach absorbiert. Denn von diesem Gase würde sich in einem gleichen Volumen Wasser ebenso viel auflösen, als davon im Blute vorhanden ist.

Bei der Atmung der Gewebe wird Sauerstoff von seiten der Zellen aus der sie umspülenden Lymphe aufgenommen. Hierdurch sinkt offenbar in dieser Flüssigkeit die Sauerstoffspannung, infolgedessen nach Maßgabe des Verbrauchs neuer Sauerstoff aus dem Blutplasma durch Diffusion in die Lymphe übertritt. Die hierdurch im Blutplasma erzeugte Spannungsdifferenz wird sogleich durch Nachdringen des Sauerstoffs aus dem Oxyhämoglobin der Blutkörperchen ausgeglichen. Letztere endlich sättigen sich in den Lungen oder in den Kiemen schnell wieder mit Sauerstoff. Dies geht wahrscheinlich in der Weise vor sich, daß aus der Alveolarluft Sauerstoff in das Blutplasma andauernd diffundiert, während zugleich in der Lunge die an Sauerstoff armen roten Blutkörperchen dieses Gas aus dem Plasma fortwährend an sich reißen [4]).

In dieser Weise veranlaßt der Verbrauch in den Organen eine kontinuierliche Strömung des Sauerstoffs aus den Lungenalveolen in das Blut und von dort durch die Lymphe in die Zellen hinein, wo der Sauerstoff zu den Oxydationsprozessen verbraucht und dann im wesentlichen in der Form von Kohlensäure als Verbrennungsprodukt wieder an die Lymphe abgegeben wird.

Eine Unterbrechung des kontinuierlichen Sauerstoffstroms ist infolge der chemischen Bindung des Sauerstoffs an das Hämoglobin kaum möglich. Selbst durch die Luftverdünnung, wie sie auf sehr

---

1) Setschenow, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 36, 1859, S. 293.

2) Pflüger, a. a. O.

3) W. Preyer, Die Blutkrystalle, Jena 1871.

4) Gegenüber dieser allgemein angenommenen Diffusionstheorie der Sauerstoffaufnahme in den Lungen hat Bohr die Behauptung aufgestellt, daß die Spannungsdifferenzen auf den zwei Seiten der Alveolarwand nicht für eine Diffusion des Sauerstoffs durch das Lungengewebe sprechen, sondern daß vielmehr der Gasaustausch daselbst durch eine Art Sekretion zustande komme. Vgl. Chr. Bohr, Ueber die Lungenatmung, Skand. Arch. f. Physiologie, Bd. 2, 1890, S. 236. Inwieweit diese Ansicht berechtigt ist, läßt sich vorläufig nicht entscheiden.

hohen Bergen statthat, kann eine Störung nicht leicht geschehen. Dies erklärt sich aus der schon erwähnten Thatsache, daß auch bei sehr erheblicher Verminderung des Sauerstoff-Partiardrucks das Hämoglobin sich noch vollkommen mit Sauerstoff zu sättigen vermag [1]), zumal jedes Blutkörperchen im Verlaufe einer Minute etwa 2—4mal durch die Lungen getrieben wird, deren innere Oberfläche beim Menschen etwa 2000 Quadratfuß beträgt und von dem Kapillarnetz dicht durchsponnen ist. Erst wenn der gewöhnliche Atmosphärendruck bis etwa auf die Hälfte gesunken ist, was einer Höhe von 5900 m entspricht (vergl. S. 146), vermag das Hämoglobin nicht mehr eine dem Bedarf des Organismus genügende Sauerstoffmenge aufzunehmen, womit auch die Erstickung beginnen muß. Ebensowenig, wie durch Verminderung des Sauerstoffdrucks in der angegebenen Grenze, wird die Atmung durch eine künstliche Steigerung des Sauerstoffpartiardrucks bis auf das Dreifache der Norm irgendwie gestört [2]).

Mit der Sauerstoffaufnahme geht die Kohlensäureabgabe seitens der Zellen parallel, welcher schließlich die Eliminierung dieses Gases durch die Lungen folgt.

Auch dieser Vorgang beruht augenscheinlich auf einer Diffusion der Kohlensäure, indem dieselbe von der Lymphe mit hoher Kohlensäurespannung dorthin strömt, wo der Partiardruck der Kohlensäure ein geringerer ist, nämlich in das Blutplasma, welches dann seinerseits die Kohlensäure an die Luft der Lungenalveolen abgiebt.

Die in den Alveolen befindliche Luft zum Zweck der Analyse zu isolieren, ist technisch nicht ausführbar. Dieselbe ist jedenfalls etwas reicher an Kohlensäure als die Expirationsluft, denn bei der Ausatmung bleibt stets ein Teil der aus den Lungengefäßen eliminierten Kohlensäure in den Alveolen zurück. Indessen kann man annehmen, daß die Alveolarluft der Expirationsluft wenigstens annähernd in ihrer Zusammensetzung gleicht.

In letzterer wurde der Partiardruck der Kohlensäure auf 21,3 mm Quecksilber bestimmt. Nimmt man denselben aber noch um $^1/_3$ höher, so würde derselbe 28 mm Quecksilber betragen.

Da die Kohlensäurespannung im Blute des rechten Herzens nach den Befunden von Straßburg [3]) 41 mm Quecksilber beträgt, so wird ein Diffusionsstrom von Kohlensäure aus dem Lungenblute in die Alveolen hinein stattfinden, bis ein Ausgleich der Gase statt-

---

1) Vgl. Wilhelm Müller, Beiträge zur Theorie der Respiration, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 108, 1858, S. 257 und Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 33, 1858, S. 99. Paul Bert, Der atmosphärische Druck, Paris 1878. A. Fränkel u. J. Geppert, Ueber die Wirkungen der verdünnten Luft auf den Organismus, Berlin 1883 (Ref. im Med. Centralblatt 1883, S. 583). Vgl. auch A. Loewy, Ueber die Respiration und Cirkulation unter verdünnter und verdichteter, sauerstoffarmer und sauerstoffreicher Luft, Pflüger's Arch., Bd. 58, 1894, S. 409.

2) Vgl. L. Lukjanow, Ueber die Aufnahme des Sauerstoffs bei erhöhtem Prozentgehalt desselben in der Luft, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 313.

3) Vgl. G. Strassburg, Pflüger's Arch., Bd. 6, 1872, S. 65.

gefunden hat [1]). Bevor dies aber geschieht, ist infolge der Inspiration von neuem eine Spannungsdifferenz entstanden, so daß der Diffusionsstrom der Kohlensäure — wie der umgekehrt gerichtete des Sauerstoffs — ein kontinuierlicher wird [2]).

Ist die eingeatmete atmosphärische Luft keine normale, sondern bereits mit Kohlensäure geschwängert, so wird auch die Kohlensäureabgabe aus den Lungen in die Alveolen weniger schnell von statten gehen, und zwar um so langsamer, je mehr die Inspirationsluft Kohlensäure enthält. Infolgedessen vermehrt sich der Kohlensäuredruck im Blute und veranlaßt durch Reizung des Atemcentrums verstärkte Atembewegungen und vermehrte Herzarbeit, wodurch bei einem mäßigen Gehalt der atmosphärischen Luft an Kohlensäure diese Schädlichkeit ausgeglichen werden kann.

Anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn die Kohlensäuremenge der inspirierten Luft derjenigen der Expirationsluft gleich kommt, d. h. beim Menschen [3]) etwa 4,38, beim Hunde [4]) gegen 3 Proz. beträgt. In diesem Falle wird zwar ebenfalls noch eine beträchtliche Zeit lang Kohlensäure durch die Lunge eliminiert. Denn der Druck dieses Gases in den Geweben und im Blute wird infolge der Stauung auch unter diesen Umständen bald den Partiardruck der Kohlensäure in der Inspirationsluft übertreffen. Indessen ist unter diesen Umständen der schließliche Tod durch Erstickung unausbleiblich [5]).

Daß hieran keineswegs der Mangel an Sauerstoff die Schuld trägt, hat zuerst W. Müller [6]) bewiesen. Er ließ Tiere in abgeschlossenen Räumen sauerstoffreiche Luftgemische einatmen und fand, daß auch unter diesen Umständen der Tod durch Kohlensäurevergiftung eintrat, obgleich der Partiardruck des Sauerstoffs nicht unter die Norm gesunken war. Selbst aus sehr kohlensäurereicher Luft wird bei genügender Gegenwart von Sauerstoff der letztere in ganz normaler Weise ins Blut aufgenommen, so daß demnach die Kohlensäure nicht etwa durch Verhinderung der Sauerstoffaufnahme die Tiere tötet.

Bei den Herbivoren findet sich regelmäßig in der Expirationsluft auch etwas Grubengas, welches offenbar aus dem Dickdarm resorbiert, aber wegen seiner Flüchtigkeit nicht verbrannt wird (vgl. Teil I, S. 303).

---

1) Vgl. hierüber die Untersuchungen von Wolffberg, Pflüger's Arch., Bd. 4, 1871, S. 465, und Bd. 6, 1872, S. 23, sowie Nussbaum, ebendas., Bd. 7, 1873, S. 296.

2) Wie die Aufnahme des Sauerstoffs, so soll nach Chr. Bohr auch die Ausscheidung der Kohlensäure in den Lungen nicht durch Diffusion, sondern durch eine sekretorische Thätigkeit der Alveolarepithelien erfolgen. Vgl. Anmerk. 4, S. 184.

3) Vgl. Vierordt, Physiologie des Atmens, Heidelberg 1845, S. 134.

4) Wolffberg, Pflüger's Arch., Bd. 4, 1871, S. 478.

5) Vgl. N. Stroganow, Pflüger's Arch., Bd. 12, 1876, S. 31.

6) Wilhelm Müller, Beiträge zur Theorie der Respiration, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 108, 1858, S. 257 und Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 33, 1858, S. 99. Vgl. ferner Paul Bert, Der atmosphärische Druck, Paris 1878, S. 983. G. Friedländer und E. Herter, Ueber die Wirkung der Kohlensäure auf den tierischen Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 99.

Von einigen Forschern [1]) wird behauptet, daß 'die Expirationsluft, auch wenn dieselbe von aller Kohlensäure befreit ist, doch noch giftige Eigenschaften besitzen soll. Es müßte demnach bei der Atmung außer der Kohlensäure noch eine andere Substanz zur Ausscheidung kommen, welche selbst in minimalen Mengen schädlich wirkt. Durch konzentrierte Schwefelsäure soll dieser Stoff absorbiert werden.

Diese Angaben werden indessen von anderer Seite [2]) mehr oder weniger geleugnet, indem man geneigt ist, lediglich der angesammelten Kohlensäure die Erkrankung und den schließlichen Tod der Versuchstiere zuzuschreiben.

Die Veränderungen der atmosphärischen Luft infolge der Atmung ergeben sich aus dem bisher Besprochenen ohne weiteres.

Die Expirationsluft muß gegenüber der inspirierten Luft einen geringeren Sauerstoff- sowie einen höheren Kohlensäuregehalt besitzen. So finden sich beim Menschen [3]) im Mittel

in der Expirationsluft
15,88 Proz. Sauerstoff und 4,38 Proz. Kohlensäure,
während die atmosphärische Luft
20,93 Proz. Sauerstoff und 0,03 Proz. Kohlensäure
enthält.

In der ausgeatmeten Luft ist also etwa um $^1/_4$ weniger Sauerstoff als in der Atmosphäre, während der Kohlensäuregehalt durch die Atmung 150 mal so groß geworden ist.

Das Volumen der Expirationsluft ist, nach dem Trocknen und unter gleichen Bedingungen gemessen, beim Menschen gewöhnlich um einige Volumenprozente kleiner als dasjenige der inspirierten Luft, wiewohl doch die Volumina des eingeatmeten Sauerstoffes und der dafür ausgeatmeten Kohlensäure eigentlich gleich sein müßten. Denn 1 Molekül Sauerstoff bildet mit einem Kohlenstoffatom 1 Molekül Kohlensäure, und die gleiche Anzahl von Molekülen verschiedener Gase nehmen gleiche Räume ein.

Diese auffallende Erscheinung erklärt sich indessen aus der Thatsache, daß nicht der gesamte eingeatmete Sauerstoff in der Expirationsluft als Kohlensäure wieder erscheint. Er wird vielmehr zu einem gewissen Anteil bei der Verbrennung der Fette und Eiweißstoffe, auch zur Bildung von Wasser sowie von Schwefelsäure verbraucht. Nur die Kohlehydrate enthalten so viel Sauerstoff, als zur vollkommenen Verbrennung ihres Wasserstoffes erforderlich ist. Bei einseitigem Kohlehydratgenuß sind daher auch die Volumina der Inspirationsluft und der Expirationsluft gleich.

---

1) B. Richardson, Brit. med. Journ., 1860. Pettenkofer, Ann. d. Chem. u. Pharm., Supplementbd. 2, 1862, S. 5. Brown-Séquard und D'Arsonval, Compt. rend., 1887, 1888 u. 1889 sowie Arch. de Physiol., 1894, S. 113. R. Wurtz, Compt. rend., Bd. 106, 1888, S. 213.

2) Vgl. besonders Hermans und Forster, Arch. f. Hygiene, Bd. 1, 1883, S. 1. K. B. Lehmann und F. Jessen, ebendas., Bd. 10, 1890, S. 367. Rauer, ebendas., Bd. 15, 1893, S. 57, sowie Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 577.

3) Vgl. Vierordt, Physiologie des Atmens, Heidelberg 1845, S. 134.

Um unter verschiedenen Bedingungen und bei verschiedenen Tieren den respiratorischen Gaswechsel zu studieren, dienen die Respirationsapparate, welche zuerst von REGNAULT und REISET [1]) sowie später im größeren Maßstabe von PETTENKOFER [2]) konstruiert wurden. Es sind dies luftdicht abgeschlossene Räume, welche eine konstante Temperatur besitzen und welche es gestatten, die während einer bestimmten Zeit ausgeatmete Kohlensäure sowie den aufgenommenen Sauerstoff quantitativ zu bestimmen. Während des Versuches wird durch eine ventilierende Vorrichtung ein kontinuierlicher, gleichmäßiger und genau zu messender Luftstrom durch den Apparat geleitet, so daß die Atmungsluft andauernd normal bleibt [3]).

Es hat sich nun gezeigt, daß die Größe des Gaswechsels durchaus nicht dem Körpergewichte parallel geht, sondern daß im allgemeinen kleinere Tiere intensiver atmen, d. h. pro Kilo in der Zeiteinheit mehr Sauerstoff verbrauchen und mehr Kohlensäure abgeben als größere, was offenbar einem lebhafteren Stoffwechsel der kleineren Tiere entspricht (vgl. Teil I, S. 285).

So nimmt das Pferd in der Ruhe pro Kilo und Stunde 0,35 g Sauerstoff auf, der erwachsene Mensch unter denselben Bedingungen 0,42 g, das Kaninchen dagegen etwa doppelt so viel, nämlich 0,92 g.

Ferner finden sich in dieser Beziehung sehr erhebliche Differenzen bei den verschiedenen Tierklassen. Die größte Atmungsintensität läßt sich bei den Vögeln feststellen, während die Kaltblüter den trägsten Gaswechsel zeigen, so daß als Extreme die großen Kaltblüter und die kleinen Singvögel anzuführen sind. Letztere nehmen pro Kilo und Stunde nicht weniger als 11,64 g Sauerstoff auf, der Frosch dagegen nur 0,07 g, eine Zahl, welche sich bei den Riesenschlangen und Krokodilen noch erheblich vermindern dürfte. Die große Widerstandsfähigkeit der Kaltblüter beim Atmen in geschlossenen Räumen wird hieraus leicht verständlich.

Bei demselben Individuum, speciell beim Menschen [4]) und dem Warmblüter überhaupt, wird der Gaswechsel erhöht nach der Aufnahme von Nahrung, beim Absinken der Außentemperatur und ganz besonders nach Muskelbewegungen, so daß bei sehr anstrengender

---

1) V. REGNAULT und J. REISET, Chemische Untersuchungen über die Atmung der verschiedenen Tierklassen, Ann. de Chim. et de Phys., Ser. 3, Bd. 26, 1849 sowie Bd. 69, 1863. Dieser Apparat von REGNAULT und REISET ist in neuerer Zeit von HOPPE-SEYLER wesentlich verbessert worden, so daß er auch für Versuche am Menschen geeignet ist. Vgl. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 574. Hier findet sich eine Kritik der übrigen Methoden, von denen noch diejenige von C. SPECK (1871) sowie von GEPPERT und ZUNTZ (1885) zu erwähnen sind.

2) PETTENKOFER, Ann. d. Chem. u. Pharm., Supplementbd. 2, 1862/63, S. 1 sowie Zeitschr. f. Biol., Bd. 11, 1875, S. 541.

3) Zur Untersuchung der Respiration von Wassertieren dient eine besondere von JOLYET und REGNARD angegebene Vorrichtung. Vgl. Arch. de Physiol., Ser. 2, Bd. 4, 1877, S. 44. Hier finden sich zahlreiche Angaben über die Respirationsverhältnisse von Fischen und Wirbellosen.

4) Vgl. hierüber die zusammenfassende Monographie von C. SPECK, Physiologie des menschlichen Atmens, Leipzig 1892. Hier findet sich auch die einschlägige Litteratur zusammengestellt.

körperlicher Arbeit die Kohlensäureabgabe bis auf das Achtfache gegenüber der Ruhe ansteigen kann.

Unter dem respiratorischen Quotienten versteht man das Volumenverhältnis der bei der Atmung aufgenommenen Kohlensäure zu dem aufgenommenen Sauerstoff, wobei die beiden Gase natürlich unter gleichen Bedingungen zu messen sind.

Der respiratorisehe Quotient $\frac{CO_2}{O}$ ist gleich 1, wenn der gesamte inspirierte Sauerstoff in der Ausatmungsluft wieder erscheint, was unseren obigen Ausführungen entsprechend nur nach einseitigem Kohlehydratgenuß zutrifft.

Indessen nähert sich der respiratorische Quotient, dessen Bestimmung in der Regel auf Grund einer 24-stündigen Beobachtung erfolgt, sehr stark der Zahl 1 bei den Herbivoren sowie auch beim Menschen [1]) nach Aufnahme rein vegetabilischer Kost, während er bei einseitigem Fleischgenuß, im Hungerzustande sowie bei den Fleischfressern kleiner als 1 ist und bis auf den Wert 0,6 herabsinken kann. Dieselbe Zahl ist auch bei diabetischen Menschen, in der schweren Form dieser Krankheit, aus leicht erklärlichen Gründen beobachtet worden [2]).

Da die Sauerstoffaufnahme und die Kohlensäureabgabe zeitlich nicht genau zusammenfallen, kann der respiratorische Quotient bisweilen auch ein wenig größer als 1 gefunden werden, indessen wohl nur dann, wenn seine Bestimmung auf Grund kurz dauernder Beobachtung erfolgt.

Die Atmung der Fische erfordert einige specielle Bemerkungen. Diese Tiere atmen zwar direkt durch die Kiemen, indessen scheint wenigstens bei den meisten Tiefseefischen auch die Schwimmblase bei der Atmung irgend eine nicht näher bekannte Rolle zu spielen.

Schon Biot hatte (1808) gefunden, daß in großen Tiefen gefangene Seefische neben Stickstoff bis zu 80 Volumenprozente Sauerstoff in ihrer Blase enthalten, was später (1874) von Moreau und in neuerer Zeit von Bohr [3]) bestätigt wurde. Außerdem aber stimmen die beiden zuletzt genannten Forscher darin überein, daß dieser Sauerstoffgehalt um so bedeutender ist, aus je größerer Tiefe die betreffenden Tiere stammen. Gegenüber Fischen derselben Species, welche an der Oberfläche des Wassers gefangen wurden, kann z. B. bei einem in großer Tiefe gefangenen Gadus callarias der Sauerstoffgehalt der Schwimmblasengase die fünffache Menge betragen. Ferner ist festgestellt, daß sich eine Vermehrung des Sauerstoffgehaltes in der Blase auch künst-

---

1) Bestimmungen des respiratorischen Quotienten am gesunden Menschen hat in neuerer Zeit E. Laves ausgeführt. Vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 590.

2) Vgl. W. Weintraud und E. Laves, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 617.

3) Vgl. Chr. Bohr, Ueber die Sekretion von Sauerstoff in der Schwimmblase der Fische, Compt. rend., Bd. 114, 1892, S. 1560 sowie „Ueber den sekretorischen Einfluß des Vagus auf die Gasveränderung in der Schwimmblase der Fische“, Journ. of Physiol., Bd. 15, 1894, S. 494.

lich erzeugen läßt, wenn man einen gewissen Druck auf das Wasser, worin der Fisch schwimmt, ausübt. Das Gas wird unter diesen Umständen, trotz des oft vorhandenen höheren Partiardruckes des Sauerstoffes in der Schwimmblase, aus dem Blute gegen das Blasenlumen secerniert. Die Diffusion kann hierbei durchaus keine Rolle spielen, wie namentlich HÜFNER[1]) überzeugend bewiesen hat. Thatsächlich finden sich denn auch in der Schwimmblasenwand eigentümliche, von JOHANNES MÜLLER entdeckte Gefäßanordnungen, welche anscheinend eine lokale Verlangsamung der Blutcirkulation bezwecken und wahrscheinlich zur Ausscheidung des Sauerstoffes in den Hohlraum dienen. Auch Beziehungen des Nervensystems zu dem Sekretionsvorgang sind nachgewiesen, da derselbe nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung nicht mehr zustande kommt[2]).

Entleert man die Schwimmblase durch Absaugen mittels eines feinen Troikarts und setzt den Fisch wieder ins Wasser, so füllt sich das Organ allmählich wieder mit Gas, welches nach einer Reihe von Stunden, den oben mitgeteilten Befunden entsprechend, um so mehr Sauerstoff enthält, unter je höherem Druck das Wasser sich befindet.

Man könnte daran denken, daß die eigentümliche, vom Druck abhängige Zusammensetzung der Schwimmblasengase eine regulatorische Einrichtung ist, welche einfach den Zweck habe, die Tiere in großen Tiefen, wo Sauerstoffmangel herrsche, mit diesem Gase zu versorgen.

Indessen steht einer solchen Annahme die Thatsache entgegen, daß auch in den größten Meerestiefen genau ebenso viel Sauerstoff und Stickstoff gelöst ist, als das Wasser bei der ihm in der Tiefe eigenen Temperatur und unter dem an der Oberfläche herrschenden Druck aus der Luft aufzunehmen imstande ist[3]).

Bei manchen Süßwasserfischen, wie z. B. dem Flußbarsch (Lucioperca sandra), läßt sich eine Gasveränderung in der Schwimmblase nicht erkennen, gleichviel ob die Tiere an der Oberfläche gefangen wurden oder aus großen Tiefen stammen, wie sie im Bodensee vorkommen[4]). Beim Kilch (Coregonus acronius), einem Tiefseefisch, welcher sich im Schlamme zu vergraben pflegt, fand HÜFNER in der Schwimmblase zuweilen fast reinen Stickstoff, dem in anderen Fällen nur sehr geringe Mengen von Sauerstoff beigemischt waren.

---

1) G. HÜFNER, Zur physikalischen Chemie der Schwimmblasengase, Du Bois' Arch., 1892, S. 54.

2) CHR. BOHR, a. a. O.

3) Vgl. O. JACOBSEN, Jahresber. der Kommission z. Unters. d. deutsch. Meere f. 1872/1873, S. 46 sowie Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 167, 1873, S. 1. TORNÖE, Ber. d. Norweg. Expedition 1876—1878, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 19, S. 401. O. JACOBSEN und R. NEUMEISTER, Die Ergebnisse der Untersuchungsfahrten S. M. Knbt. „Drache“ in der Nordsee, Berlin (Mittler) 1886, S. 16.

4) Vgl. G. HÜFNER, a. a. O.

Zweites Kapitel.

Die Lymphe.

Die Lymphe bildet sich aus den Bestandteilen des Blutplasmas und stellt die unmittelbare Ernährungsflüssigkeit der Gewebe vor. Denn die Blutkapillaren treten zum Zweck des Stoffaustausches nicht direkt an die Organe heran, sondern es befinden sich überall zwischen letzteren und der Blutbahn vom Bindegewebe gebildete und vielfach untereinander in Verbindung stehende feinste netzförmige Spalten, in welche hinein das Blutplasma aus den Kapillaren gelangt, bevor es die Gewebszellen erreichen kann.

Die einzigen Blutkapillaren, welche kein Lymphraum umgiebt, sind die MALPIGHI'schen Gefäßknäuel der Niere, von denen das salzhaltige Harnwasser direkt in die BOWMAN'schen Kapseln übertritt. Aber in diesen Nierenpartien handelt es sich nicht um den Uebertritt von Blutplasma in ein zu ernährendes Organ, sondern lediglich um den Austritt von überschüssigem Blutwasser in den Anfang der Harnkanälchen.

Während das zur Lymphe gewordene Blutplasma in den netzförmigen Bindegewebsräumen die Organe durchsetzt, nimmt es aus gewissen (lymphoïden) Bezirken des Bindegewebes reichlich Leukocyten auf, welche dann die Formelemente der Lymphe vorstellen.

Erst allmählich bilden sich aus den Bindegewebsspalten die sogenannten Lymphkapillaren, deren Lumen von plattenförmigen Bindegewebszellen umschlossen wird. Diese gehen dann in wirkliche Lymphgefäße mit selbständigen Wandungen über, die vielfach noch Lymphdrüsen durchspülen und sich dann mehr und mehr vereinigen, um schließlich dem Gebilde der oberen Hohlvene zuzustreben.

Aus den geschilderten anatomischen Verhältnissen ergiebt sich, daß sowohl sämtliche im Blute vorhandenen Nährstoffe mit Einschluß des Wassers die Lymphe passieren müssen, als auch, daß umgekehrt die Endprodukte des Stoffwechsels samt dem überschüssigen Wasser, welche aus den Zellen austreten, zunächst in die Lymphe gelangen, bevor sie dem Blute zugeführt werden. Die Lymphbestandteile sind also, wie diejenigen des Blutes, zweifacher Herkunft.

Es fragt sich nun, in welcher Weise der Uebertritt der Plasmabestandteile aus den Blutkapillaren in die Lymphbahnen zustande kommt.

Während man früher geneigt war, in diesem als „Transsudation" bezeichneten Vorgang eine Art Filtration des Blutplasmas zu sehen, wonach die stetig fließende Lymphe in allen Organen gleichmäßig zusammengesetzt wäre, hat in neuerer Zeit HEIDENHAIN [1]) auf die großen Bedenken einer solchen Annahme hingewiesen.

---

1) R. HEIDENHAIN, Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung, Pflüger's Arch., Bd. 49, 1891, S. 216. Vgl. auch H. HAMBURGER, Untersuchungen über die Lymphbildung, insbesondere bei Muskelarbeit, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 12, 1894, S. 143. Dagegen haben E. STARLING (Journ. of Physiol., Bd. 16, 1894, No. 3 u. 4 sowie Bd. 17, 1895, No. 1 u. 2), sowie W. COHNSTEIN, (Virchow's Arch., Bd. 135, 1894, S. 415 und Pflüger's Arch., Bd. 59, 1895, S. 350) die Filtrationstheorie noch

Zunächst konnte er, im Gegensatz zu früheren Forschern [1]), mit Sicherheit feststellen, daß bei der Betrachtung der Lymphbildung als Filtrationserscheinung und der hiermit verbundenen Vorstellung von einer überall gleichmäßigen Zusammensetzung dieser Flüssigkeit eine genügende Ernährung der meisten Gewebe nicht stattfinden kann.

Denn der Lymphstrom fließt viel zu träge, als daß er bei einheitlicher Zusammensetzung die specifischen Materialien, deren gewisse Organe zu ihrer Ernährung bedürfen, ihnen in ausreichender Menge zuführen könnte. Man wird vielmehr bei der Betrachtung dieser Verhältnisse zu der Annahme gedrängt, daß die Lymphe dem einen Organ verhältnismäßig viel Kalk, dem anderen reichlich Zucker, dem dritten viel Eiweiß, Fett u. s. f. zuführen muß, um den Bedürfnissen der verschiedenen Zellen gerecht zu werden.

Als Belege führt Heidenhain folgende Thatsachen an:

Die gesamte 24-stündige Milch einer Kuh enthält etwa 42,5 g Kalk. Der Gehalt der dem Ductus thoracicus entnommenen Lymphe an Kalk beträgt 0,18 g pro Mille. 42,5 g Kalk würden also durch 236000 ccm Lymphe aus dem Blute herausgeschafft werden müssen, um für die Drüsenzellen disponibel zu werden. Dieser Zahl gegenüber beträgt die höchste Lymphmenge, welche man aus dem Ductus thoracicus von Kühen erhielt, für 24 Stunden annähernd 42600 ccm. Davon stammt aber noch der bei weitem größte Teil aus den Eingeweiden des Unterleibes und sicher nur ein sehr kleiner Bruchteil aus den Milchdrüsen. Ganz ähnlich gestaltet sich die Berechnung für den Eiweißgehalt der Milch, sowohl bei der Kuh, als auch bei der Hündin [2]).

Hiernach wird offenbar von seiten der Blutkapillaren gegen die Milchdrüsen eine viel kalkreichere und erheblich eiweißreichere Flüssigkeit ausgeschieden, als die Gesamtlymphe vorstellt.

Ein weiteres Beispiel führt Bunge [3]) an:

Der menschliche Lymphstrom beträgt täglich etwa 4 Liter, wenn man die wohlberechtigte Annahme macht, daß beim Menschen die Lymphe nicht schneller fließt als beim Hunde. Da das Blut nur 0,1—0,2 Proz. Traubenzucker enthält, würden die 4 Liter filtrierten Blutplasmas im Laufe eines Tages den Geweben höchstens 8 g Zucker zuführen, womit der Bedarf aber lange nicht gedeckt ist. Denn thatsächlich werden im Laufe eines Tages oft 500—1000 g Zucker vom Darm aus ins Blut aufgenommen, welche durch die Kapillarwandungen in die Gewebe übertreten. Hiernach muß eine verhältnismäßig konzentrierte Zuckerlösung durch die Kapillaren in diejenigen Gewebe befördert werden, wo ein lebhafter Verbrauch des Zuckers als Kraftquelle statthat, wie in den Muskeln, oder wo eine Aufspeicherung von Glykogen sich vollzieht, wie dies in der Leber der Fall ist.

Aehnlich wie in den Muskeln und Milchdrüsen gestalten sich die Verhältnisse in den Nieren. Es müßten dort nach einer Berech-

---

einmal zu retten versucht. Vgl. hiergegen die Bemerkungen von Heidenhain, Pflüger's Arch., Bd. 56, 1894, S. 632.

1) Die betreffende Litteratur und ihre Besprechung findet sich bei Heidenhain, a. a. O.

2) Vgl. hierüber auch G. Bunge, Internationaler Physiologenkongreß zu Basel, 1889 sowie dessen Lehrbuch der physiol. Chem., 1894, S. 229.

3) G. Bunge, a. a. O.

nung von HEIDENHAIN nicht weniger als 340 Liter Lymphe durch Filtration gebildet werden, um den Harnkanälchen den 24 stündigen Harnstoff zuzuführen.

Spritzt man ferner einem Tiere Traubenzucker ins Blut, so verschwindet der Ueberschuß desselben schnell aus dem Blute, indem er durch die Nieren eliminiert wird (vgl. Teil I, S. 250). Unterbindet man aber vor der Injektion die Ureteren oder noch besser die Nierengefäße, so tritt der eingespritzte Zucker in die Lymphe über, welche hiernach stets einen erheblich höheren Zuckergehalt aufweist als das Blut[1]). Ebenso wie Zucker verhalten sich Harnstoff und ins Blut gespritzte Salze, sowie ferner die Verdauungsprodukte der Eiweißstoffe, die Albumosen und Peptone (vgl. Teil I, S. 250). Diese Thatsache ist nicht nur mit der Annahme einer Filtration, sondern auch mit der einer Diffusion des Zuckers, woran man denken könnte, aus dem Blut in die Lymphe unvereinbar. Denn die Diffusion durch die Kapillarwand müßte ja in demselben Augenblick aufhören, wo der Prozentgehalt des Blutes und der Lymphe an Zucker oder den übrigen genannten Stoffen gleich geworden ist.

Endlich läßt die Beobachtung[2]), daß der Lymphstrom und die Menge seiner Trockensubstanz sogleich und unter allen Umständen erheblich gesteigert wird, wenn man wäßrige Extrakte aus Krebsmuskeln, Blut- und Pferdeegeln, Auszüge aus verschiedenen Organen von Säugetieren, oder aber Pepton-, Albumosen- sowie Eieralbuminlösungen[3]) auch in sehr geringer Menge ins Blut spritzt, eine rein physikalische Erklärung der Lymphbildung nicht zu. Es macht vielmehr den Eindruck, daß diese als „Lymphagoga" zu bezeichnenden Stoffe auf die lymphbereitenden Apparate einen specifischen Reiz auszuüben imstande seien.

Aus allen diesen Beobachtungen und Versuchen scheint somit hervorzugehen, daß den Epithelien der Blutkapillaren, ähnlich wie dies für die Drüsenzellen zutrifft, eine Art Sekretionsfähigkeit eigen ist, so daß sie einem jeden Organe als „Lymphe" eine Flüssigkeit von besonderer Zusammensetzung zuströmen lassen, welche den Bedürfnissen der betreffenden Gewebszellen entspricht. Wahrscheinlich werden aber auch umgekehrt die Endprodukte des Stoffwechsels, wenigstens größtenteils, von den Epithelien der Blutkapillaren aus den Lymphräumen direkt in das Blut befördert, so daß dieselben nicht erst durch den vereinigten Lymphstrom des Ductus thoracicus den Venen zugeführt zu werden brauchen.

Die besprochenen Verhältnisse lassen erwarten, daß die Lymphe der verschiedenen Organe wenigstens quantitativ eine verschiedene Zusammensetzung zeigt. Indessen liegen in dieser Beziehung vergleichende Untersuchungen, abgesehen von der bereits besprochenen Cerebrospinalflüssigkeit (vgl. S. 73) und dem Inhalt der vorderen

1) HEIDENHAIN, Centralbl. f. Physiol., 12. Oktbr. 1889 sowie a. a. O., Separatabdr. S. 62. Vgl. auch F. WEYNERT, Verteilung des dem Blute zugeführten Zuckers auf einige Körpersäfte, Inaug.-Dissert., Dorpat 1890.

2) HEIDENHAIN, a. a. O. S. 31—50.

3) Ebenso wirken filtrierte Bakterienkulturen. Vgl. G. GÄRTNER und F. ROEMER, Ueber die Einwirkung von Bakterienkulturen auf den Lymphstrom, Wiener mediz. Blätter, 1891, No. 42.

Augenkammer (vgl. S. 81) sowie des Pericards nicht vor. Es sind vielmehr meist nur Analysen der Gesamtlymphe ausgeführt worden, welche meist dem Ductus thoracicus oder größeren Lymphstämmen entnommen wurde.

Im allgemeinen hat sich hierbei ergeben, daß die Bestandteile der Gesamtlymphe qualitativ von denen des Blutplasmas in keiner Weise abweichen [1]). Ebenso ist auch quantitativ nur insofern ein deutlicher Unterschied gegenüber dem Blutplasma zu konstatieren, als die Lymphe durchweg sehr viel weniger Eiweiß enthält als das Blutplasma. Häufig zeigt ferner der Fettgehalt bedeutende Differenzen. Alle übrigen Bestandteile dagegen, wie Zucker, Lecithine, Cholestearine, Laktate, die anorganischen Salze und die stickstoffhaltigen Endprodukte des Stoffwechsels stimmen mit den Bestandteilen des Blutplasmas fast überein. Es resultiert also bei der Vereinigung der verschieden zusammengesetzten Lymphflüssigkeiten, aus denen die einzelnen Organe ihre specifischen Nährmaterialien aufgenommen haben, eine dem Blutplasma wieder sehr ähnlich zusammengesetzte Mischung.

Die Menge der Lymphe, welche beim Hunde aus dem Ductus thoracicus ausfließt, hat HEIDENHAIN [2]) im Mittel auf 0,44 ccm für je 10 Minuten und 1 Kilo Körpergewicht bestimmt, woraus sich bei einem 10 Kilo schweren Tiere die täglich ins Blut zurückströmende Lymphmenge auf etwa 600 ccm berechnet.

Der Lymphstrom kann recht erheblich beschleunigt und somit auch die Quantität der gebildeten Gesamtlymphe vergrößert werden durch forcierte aktive und passive Muskelbewegungen [3]), wobei der Blutdruck nachweislich nicht im geringsten anzusteigen braucht.

Die Ursache dieser Erscheinung bilden offenbar gewisse bei der Muskelkontraktion entstehende Stoffwechselprodukte, welche in gleicher Weise, wie dies oben von den Extrakten der Krebsmuskeln berichtet wurde, durch direkte Reizung der Kapillarendothelien als Lymphagoga wirken [4]).

Der Prozentgehalt der Gesamtlymphe an Eiweiß ist durchaus kein konstanter. Die relative Menge der Proteïnstoffe wechselt vielmehr sowohl bei den verschiedenen Tieren, als auch bei demselben Individuum je nach den äußeren Verhältnissen [5]).

So steigern zwar forcierte Muskelbewegungen die Stärke des Lymphstroms, dagegen nimmt hierbei der Gehalt desselben an Eiweißstoffen ein wenig ab. In diesem Sinne ist wohl auch der etwas geringere Eiweißgehalt der Taglymphe gegenüber der Nachtlymphe zu erklären. Ebenso wird die Lymphe eiweißärmer bei der Herabsetzung des allgemeinen Stoffwechsels. Dagegen scheint das Verhältnis zwischen den in der

---

1) Auch Ptyalin ist, wie im Blutplasma, so auch in der Lymphe vorhanden. Vgl. J. MUNK und ROSENSTEIN, Virchow's Arch., Bd. 123, 1891, S. 230 u. 484. MANFRED BIAL, Pflüger's Arch., Bd. 52, 1892, S. 137 und F. RÖHMANN, ebendas., S. 157.

2) HEIDENHAIN, a. a. O. S. 7 u. 8.

3) PASCHUTIN, Ueber die Absonderung der Lymphe im Arme des Hundes, Sitzungsber. d. Sächs. Ges. d. Wissensch., Febr. 1873. K. LESSER, ebendas., 1878, S. 22. HEIDENHAIN, a. a. O. S. 9. H. HAMBURGER, a. a. O.

4) HAMBURGER, a. a. O. S. 175.

5) HAMBURGER, a. a. O. S. 175—178.

Lymphe vorhandenen Globulinen und dem Albumin konstant und unter allen Umständen das nämliche zu sein, wie in dem betreffenden Blutplasma [1]).

Die menschliche Lymphe dürfte etwa 3,7—5,5 Proz. Eiweiß enthalten. Beim Hunde hat man annähernd ebenso viel gefunden, weniger bei Rindern [2]).

Infolge ihres geringeren Eiweißgehaltes gerinnt die Lymphe erheblich langsamer, und ihr Gerinnsel ist weniger fest als das des Blutplasmas. Durch Injektion von Peptonen [3]), Albumosen oder Krebsmuskelextrakt [4]) in das Gefäßsystem wird die Gerinnbarkeit der Lymphe, gleich der des Blutes, aufgehoben, was sich aus dem oben erwähnten Uebertritt dieser Stoffe in die Lymphbahn leicht erklärt.

Der Fettgehalt der aus dem Ductus thoracicus ausfließenden Lymphe wechselt ebenfalls und kann sehr erheblich ansteigen nach der Aufnahme von fettreicher Nahrung. Denn unter diesen Umständen mischt sich der Gesamtlymphe das resorbierte Fett des Chylus bei, welcher zwar in seiner Zusammensetzung im nüchternen Zustande von der übrigen Lymphe in keiner Weise abweicht, dagegen nach Fettgenuß durch die in ihm fein emulgierten Fettmengen als milchig getrübte Flüssigkeit erscheint.

Menschliche Lymphe ist wiederholt analysiert worden. Als Beispiel mag hier die in neuerer Zeit von Munk und Rosenstein [5]) ausgeführte Untersuchung einer Lymphe mitgeteilt werden, welche aus einer Fistel am Oberschenkel gewonnen wurde. Die Flüssigkeit enthielt:

Feste Stoffe [6])	3,7 —5,5	Proz.
Eiweiß	3,4 —4,1	„
In Aether lösliche Verbindungen	0,06—0,13	„
Zucker	0,1	„
Salze	0,8 —0,9	„
Chlornatrium	0,55—0,58	„
Natriumkarbonat	0,24	„

Geringe Mengen von Kali, etwa $^1/_{20}$ des Natrongehaltes.

1) Vgl. Gaetano Salvioli, Die gerinnbaren Eiweißstoffe im Blutserum und in der Lymphe des Hundes, Du Bois' Arch., 1881, S. 269, sowie F. Hoffmann, Globulinbestimmungen in Ascitesflüssigkeiten, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 16, 1882, S. 133. J. Pigeaut, Ueber die Eiweißstoffe der serösen Flüssigkeiten, Inaug.-Dissert., Leiden 1886 (Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 16, 1886, S. 474).

2) Vgl. Heidenhain, a. a. O. S. 6 u. 7.

3) Vgl. Fano, Das Verhalten des Peptons gegen Blut und Lymphe, Du Bois Arch., 1881, S. 277.

4) Heidenhain, a. a. O. S. 34 und 36.

5) J. Munk und Rosenstein, Ueber Darmresorption, nach Beobachtungen an einer Lymph(Chylus)-Fistel beim Menschen, Du Bois Arch., 1890, S. 376 sowie Virchows Arch., Bd. 123, 1891, S. 230 und 484. Eine Reihe älterer Analysen anscheinend normaler Lymphe (Chylus) vom Menschen sowie vom Hunde hat G. Bunge in seinem Lehrbuch der physiolog. Chemie, 1894, S. 233, zusammengestellt. Ueber die Zusammensetzung der embryonalen Lymphe vgl. K. Raske, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 338.

6) Auch D. Noël Paton fand in der menschlichen Lymphe, welche

Nach Fettgenuß gewann die sonst gelblich-opalisierende Lymphe im Verlaufe von 3 Stunden das Aussehen einer weißen Milch und enthielt nunmehr im Maximum 4,5 Proz. Fett.

Die Menge der Lymphe betrug während der Verdauung stündlich 150 g, was mit Berücksichtigung des Körpergewichts den oben angegebenen Verhältnissen beim Hunde annähernd entsprechen dürfte.

Der Partiardruck der Kohlensäure in der Gesamtlymphe ist bemerkenswerterweise geringer als im venösen Blute [1]). Diese Thatsache spricht indessen keineswegs gegen die Diffusionstheorie der Atmung, sondern deutet nur darauf hin, daß ein Teil der Kohlensäure, gleich anderen Endprodukten des Stoffwechsels, durch die sekretorische Thätigkeit der Kapillarwandungen direkt aus den feinsten Lymphwegen in das Blut befördert wird und somit nicht in die großen Lymphgefäße gelangt. Sauerstoff findet sich in der Lymphe nicht oder doch nur in Spuren.

Lymphe enthalten auch die serösen Höhlen, wie die Pleura und die Bauchhöhle, welche durch die sogenannten Stomata mit dem übrigen Lymphgefäßsystem in Verbindung stehen. Doch sind die Mengen dieser Höhlenlymphe unter physiologischen Verhältnissen so gering, daß sie einer Untersuchung nicht zugänglich sind. Nur der Inhalt des Pericards liefert für die Analyse genügende Mengen von Lymphe, deren Zusammensetzung von den oben mitgeteilten, für die Gesamtlymphe geltenden Werten nur in Bezug auf den etwas verminderten Eiweißgehalt abzuweichen scheint. Bei einem Trockenrückstand von 3,75—4,5 Proz. hat man darin 2,28—2,55 Proz. Eiweißstoffe gefunden [2]).

Zur Lymphe müssen auch der Inhalt der Hirnventrikel, sowie der vorderen Augenkammer gerechnet werden. Diese bereits früher besprochenen Flüssigkeiten weichen in ihrer Zusammensetzung von der Gesamtlymphe sehr erheblich ab, was aus den specifischen Funktionen der ihnen zur Ernährung überwiesenen Organe leicht zu verstehen ist.

Kommt es unter pathologischen Verhältnissen zu einer Stauung der Lymphe, so kann die Zusammensetzung dieser Flüssigkeit namentlich quantitativ erheblich von der Norm abweichen, wiewohl dies durchaus nicht immer der Fall zu sein braucht [3]), während qualitative Veränderungen seltener sind.

---

aus dem bei einer Operation verletzten Ductus thoracicus ausströmte, 4,1—5,6 Proz. fester Stoffe. Vgl. Noël Paton, Beobachtungen über die Zusammensetzung und den Strom des Chylus aus dem Ductus thoracicus beim Menschen, Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, S. 109.

1) Vgl. G. Strassburg, Pflüger's Arch., Bd. 6, 1872, S. 65, sowie J. Gaule, Du Bois Arch., 1878, S. 474.

2) Vgl. Wachsmuth, Virchow's Archiv, Bd. 7, 1855, S. 334. v. Gorup-Besanez, Lehrbuch d. physiol. Chem., 1874, S. 415, Hoppe-Seyler, Physiol. Chem., 1881, S. 605.

3) Vgl. C. Preusse, Ueber den Inhalt einer Lymphcyste, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 282. R. v. Zeynek und E. Ludwig, Untersuchung des Inhalts zweier Lymphcysten, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 467.

Quantitativ ist eine mehr oder weniger ausgesprochene Zunahme des Eiweiß- und namentlich auch des Fettgehaltes oft zu konstatieren, wogegen andererseits bisweilen eine Abnahme des Zuckers festgestellt wurde [1]), der sogar ganz verschwinden kann [2]). Indessen kommt unter gewissen, gleich zu nennenden Umständen auch eine erhebliche Abnahme der gesamten festen Stoffe und namentlich der Eiweißkörper vor.

Lymphcysten [3]) sind ziemlich seltene Erscheinungen. Dagegen ist die Vermehrung des Inhaltes der serösen Höhlen unter pathologischen Verhältnissen sehr häufig, sei dies nun eine Folge von Entzündungen (Exsudate) oder von cirkulatorischen Stauungszuständen (Transsudate).

In der Lymphe von Exsudaten finden sich reichliche Mengen von Leukocyten, welche bei starker Diapedese so zunehmen können, daß die betreffenden Flüssigkeiten einen mehr oder weniger eiterigen Charakter annehmen.

Die durch Stauung entstandenen lymphatischen Flüssigkeiten dagegen sind arm an Formelementen, welche sogar, wie oft in der Hydropericardial- und Hydroceleflüssigkeit, ganz fehlen können. Hieraus erklärt sich die meist ausgesprochene Unfähigkeit dieser Transsudate, Fibringerinnung entstehen zu lassen, welche dagegen sofort eintritt, wenn man einige Leukocyten oder etwas Blut hinzufügt (vgl. S. 174).

Die Transsudate zeigen oft, namentlich bei Hydrämie, einen auffallend geringeren Gehalt an Trockensubstanz und Eiweiß als die normale Lymphe [4]). Bemerkenswert ist ferner das in ihnen fast regelmäßige Vorkommen von verschiedenen Mukoïdsubstanzen [5]). Bisweilen sind darin auch Nukleoalbumine [6]) sowie Allantoïn [7]) gefunden worden.

Eine starke Vermehrung der festen Stoffe bis auf 10 Proz. sowie der Eiweißkörper bis auf 7 Proz. ist einigemale in angestauten

---

1) R. v. Zeyneck und E. Ludwig, a. a. O. S. 467.

2) G. Mya und B. Graziadei, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 20, 1890, S. 423.

3) Vgl. C. Preusse a. a. O, sowie R. v. Zeyneck, a. a. O.

4) Vgl. die Tabelle bei Bunge, a. a. O. S. 234, sowie besonders J. Runeberg, Klinische Studien über Transsudationsprozesse im Organismus, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 35, 1884, S. 266. O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 217, 219 und 223. L. Paijkull, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 22, 1892, S. 558. Einen sehr geringen Trockenrückstand und Eiweißgehalt fanden ferner V. Hensen und C. Dänhardt in der aus einer Fistel am Oberschenkel stammenden Lymphe eines Mannes, bei welchem ein Ascites bestand. Vgl. Virchow's Arch., Bd. 37, 1866, S. 55.

5) O. Hammarsten, Ueber das Vorkommen von Mukoïdsubstanzen in Ascitesflüssigkeiten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 202. Hier findet sich die ältere Litteratur.

6) L. Paijkull, a. a. O.

7) R. Moscatelli, Beiträge über den Zucker- und Allantoïngehalt im Harn und in der Ascitesflüssigkeit bei Lebercirrhose, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 203.

fettreichen Pericardial-[1]), Pleura- und Ascitesflüssigkeiten[2]) nachgewiesen worden, welche infolge der Zerreißung von Lymphgefäßen mit folgendem Austritt von Chylus in die serösen Höhlen sich gebildet hatten.

Anhangsweise soll hier die Zusammensetzung der Synovia mitgeteilt werden, wiewohl dieselbe eigentlich nicht zu den lymphatischen Flüssigkeiten gehört, sondern vielmehr das specifische Absonderungsprodukt der Synovialmembran vorstellt.

Die ziemlich stark alkalische, etwas fadenziehende und honiggelbe Flüssigkeit mit einem Wassergehalt von 93 Proz. erstarrt beim Erhitzen zu einem weißen Gerinnsel. Dem entsprechend enthält sie über 5 Proz. Proteïnstoffe. Unter diesen befindet sich (in einer Menge von 0,37 Proz. der Synovia) eine durch verdünnte Essigsäure fällbare schleimige Substanz, welche weder zu den Nukleoalbuminen gehört, da sie phosphorfrei ist, noch zu den Mucinen oder Mukoïden gestellt werden kann, weil sie nicht, wie diese, beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren eine reduzierende Substanz liefert. SALKOWSKY[3]) hat daher diesen eigentümlichen Stoff als „Synovin" bezeichnet. Die übrigen Bestandteile der Synovia sind diejenigen der Lymphe und bieten nichts Bemerkenswertes. Ob die Synovia in ihrer Zusammensetzung, namentlich in Bezug auf den Wassergehalt, wechselt, ist nicht genügend untersucht.

Der Inhalt eines Ganglions, welches mit keiner Gelenkhöhle kommunizierte, ist von HAMMARSTEN[4]) analysiert worden. Die Masse bestand aus einer stark alkalisch reagierenden, fast zellfreien, grauweißen Gallerte, welche sich beim Zusatz von Wasser langsam zu einer fadenziehenden, beim Kochen nicht gerinnenden Flüssigkeit auflöste. Dieselbe enthält im wesentlichen nur ein dem Pseudomucin in jeder Beziehung sehr nahestehendes Mukoïd.

Drittes Kapitel.

Das „Blut" der wirbellosen Tiere.

Die ernährenden Körperflüssigkeiten der wirbellosen Tiere sind sehr verschiedener Natur.

Bei den niedrigsten im Meere oder Süßwasser lebenden Tierformen, wie den Protozoën und Cölenteraten, dringt das Wasser bis an die Gewebszellen heran, welche somit, ohne Vermittelung einer besonderen Flüssigkeit, die zur Ernährung erforderlichen Materialien

---

1) K. HASEBROEK, Analyse einer chylösen pericardialen Flüssigkeit (Chylopericardium), Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 289.

2) QUINCKE, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 16, 1875, S. 121.

3) Vgl. E. SALKOWSKI, Zur Kenntnis der Synovia, insbesondere des mucinähnlichen Körpers derselben, Virchow's Arch., Bd. 131, 1893, S. 304. Vgl. auch HOPPE-SEYLER, Physiolog. Chem., 1881, S. 263.

4) Vgl. O. HAMMARSTEN, Untersuchung des Inhaltes eines Ganglions, Jahresber. f. Tierchem., Bd. 22, 1892, S. 561.

sowie den Sauerstoff direkt aus der sie umgebenden Flüssigkeit aufnehmen.

Bei den Echinodermen scheint der Transport der Nährstoffe innerhalb ihres sogenannten „Ambulakral“- oder Wassergefäßsystems durch zahlreiche, in dem ernährenden Wasserstrom schwimmende, verschieden gefärbte, amöboide Zellen vermittelt zu werden. Die Flüssigkeit, welche die Gefäße erfüllt, ist vorwiegend wäßriger Natur und enthält nur äußerst wenig Eiweiß, so daß man sie wohl auch als „Hydrolymphe“ bezeichnet hat.

Die Würmer, Mollusken und Arthropoden dagegen bergen in ihren Gefäßen eine meist stark eiweißhaltige, dem Blut- oder Lymphplasma der höheren Tiere entsprechende Flüssigkeit, die deutliche Fibringerinnung zeigt und Hämolymphe“ genannt wird, da sie als allgemeine Ernährungsflüssigkeit die Funktionen von Blut und Lymphe zugleich versieht.

Von morphologischen Elementen finden sich in der Hämolymphe stets Leukocyten, während rote Blutkörperchen, welche denen der Wirbeltiere entsprechen, nur bei wenigen Würmern anzutreffen sind.

Trotzdem erscheint die Hämolymphe bei den wenigsten Wirbellosen ganz farblos. Dieselbe enthält bei einem Mangel an roten Blutkörperchen als Ersatz hierfür oft freies Oxyhämoglobin gelöst, was namentlich bei vielen Würmern [1]), speciell bei zahlreichen Chaetopoden, Gephyreen, Nemertinen und Hirudineen, ferner bei einzelnen Lamellibranchiaten (Solen, Arca), bei Gastropoden (Planorbis) und bei gewissen Crustaceen (Daphnia, Apus, Cypris etc.) der Fall ist.

Das Oxyhämoglobin besitzt hier, wie in den Blutkörperchen der Wirbeltiere, zweifellos respiratorische Funktionen.

Bei anderen Wirbellosen wird das Oxyhämoglobin in der Hämolymphe durch violette bis purpurrote Farbstoffe ersetzt, welche durch ihr Verhalten gegen sauerstoffentziehende Mittel, wie Schwefelammonium sich zweifellos als respiratorische Pigmente zu erkennen geben. Krukenberg [2]) hat diese Substanzen als „Floridine“ zusammengefaßt und zählt zu ihnen das sogenannte Hämoërythrin [3]) gewisser Gephyreen, das purpurfarbene Pigment aus der Hämolymphe von Bugula avicularia, den kirschroten Farbstoff von Reniera purpurea und das rosenrote Pigment der Hircinia variabilis sowie einiger Spongien- und Reniera-Arten.

Sehr merkwürdig ist endlich die Thatsache, daß gewisse Arthropoden und Mollusken, namentlich Cancer, Homarus, Carcinus, Maja, Scorpio, Limulus, Helix, Murex, Octopus, Eledone, Sepia, Loligo, Ostrea und einige andere, eine blau erscheinende Hämolymphe besitzen [4]), in welcher ein eiweißartiger Farbstoff gelöst ist, welcher in seinen Funktionen dem Oxyhämoglobin zu entsprechen scheint, nur daß bei ihm das Eisen durch Kupfer ersetzt ist.

Dieses als Oxyhämocyanin bezeichnete Pigment, dessen

---

1) Vgl. Ray-Lankester, Pflügers Arch., Bd. 4, 1871, S. 315.

2) Krukenberg, Vergleichend-physiologische Studien, II. Reihe, 3 Abteil., 1882, S. 22–40.

3) Vgl. Schwalbe, Zur Histologie wirbelloser Tiere, Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 5, 1869, S. 248.

4) Ermann 1817 u. Carus 1824.

Kupfergehalt zuerst HARLESS [1]) erkannte, ist in neuerer Zeit besonders von FRÉDÉRICQ [2]) und von KRUKENBERG [3]) untersucht worden.

Durch einen Kohlensäurestrom, durch verdünnte Essigsäure oder durch Dialyse wird das Oxyhämocyanin aus der Hämolymphe der betreffenden Tiere, wenigstens teilweise, gefällt, um sich in kochsalzhaltigem Wasser wieder zu lösen. Auch im übrigen, namentlich in Bezug auf seine Ausscheidung bei der Sättigung der Lösung mit Chlornatrium oder Magnesiumsulfat, verhält sich der kupferhaltige Farbstoff wie ein Globulin. Er gerinnt bei etwa 68—69° C.

Durch Schwefelammonium oder andere Reduktionsmittel sowie im Vakuum läßt sich das indigblaue Oxyhämocyanin vollkommen entfärben, indem ihm der respiratorische Sauerstoff entzogen und Hämocyanin gebildet wird, welches dann beim Schütteln mit Luft sehr leicht wieder in den blauen Farbstoff übergeht. Durch Einwirkung von Säuren zerfällt das Oxyhämocyanin in Eiweiß und in einen viel Kupfer enthaltenden Farbstoff, welcher dem Hämatin entspricht.

Specifische Absorptionserscheinungen zeigt weder das Oxyhämocyanin noch sein Reduktionsprodukt. Auch ist es nicht gelungen, das kupferhaltige Pigment in krystallinischer Form zu erhalten. Seine elementare Zusammensetzung ist noch unbekannt.

Neben den erwähnten respiratorischen Pigmenten sind in der Hämolymphe vielfach auch Lipochrome anzutreffen. Daß auch diese Farbstoffe sowie das grüne, von LANKESTER und MAC MUNN beschriebene „Chlorokruorin“ einiger Chaetopoden respiratorische Funktion besitzen, ist zwar behauptet worden, scheint aber nach den Untersuchungen von KRUKENBERG [4]) durchaus unbegründet.

Die Hämolymphe der Insekten reagiert auffallenderweise schwach sauer. Sie enthält meist ein gelblich-grünes Pigment, welches nach KRUKENBERG zu den Lipochromen gehört. Dagegen kommen respiratorische Farbstoffe in der Insektenlymphe nicht vor. Solche sind auch bei den Insekten nicht erforderlich, da ihnen der Sauerstoff durch feinste Tracheen bis in die Gewebszellen hinein zugeführt wird (vgl. Teil I, S. 11).

Setzt man die dem Körper entnommene Hämolymphe der Insekten wenige Minuten der Luft aus, so gerinnt sie; hierbei wird die Oberfläche des Gerinnsels regelmäßig schwarz. Dieser Vorgang, den KRUKENBERG als „Melanose“ bezeichnet, scheint auf der Oxydation eines Eiweißstoffes zu beruhen. Besonders deutlich läßt sich diese

---

1) HARLESS, Ueber das blaue Blut einiger wirbellosen Tiere und dessen Kupfergehalt, Arch. f. Anat. und Physiol., 1846, S. 122 u. 1847, S. 48. Vgl. auch F. GENTH, Ueber die Aschenbestandteile des Blutes von Limulus Cyclops, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 81, 1852, S. 135. RABITEAU u. PAPILLON, Compt. rend., Bd. 77, 1873, S. 135.

2) FRÉDÉRICQ, Bull. de l'Acad. roy. de Belgique, N. F. Bd. 46, 1878, No. 11 sowie Bd. 47, 1879, No. 4.

3) KRUKENBERG, Vergleichend-physiolog. Studien, I. Reihe, 3 Abteil., 1880, S. 76.

4) Vgl. KRUKENBERG, Vergleichende Physiologie der Farbstoffe und der Farben, Heidelberg 1884, S. 100.

Erscheinung an der wenig gefärbten Lymphe der Insektenlarven beobachten [1]).

Die Sättigung der Lymphe mit Kochsalz oder schwefelsaurer Magnesia, der Zusatz von etwas Lauge sowie schnelles Erhitzen auf 50° C verhindert die Erscheinung der Melanose.

---

1) Vgl. besonders Frédéricq, Ueber das Blut der Insekten, Bull. de l'Acad. roy. de Belgique, 1881, No. 4. Krukenberg, Ueber die Hydrophiluslymphe, Verhandl. d. naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 3, 1886, Heft 1 sowie „Zur Kenntnis der Serumfarbstoffe", Sitzungsber. d. Jenaer Ges. f. Mediz. u. Naturwissensch., 1885, Separatabdr., S. 13—16.

Achter Abschnitt.

Die Milch.

Das Sekret der Milchdrüsen, dessen Bedeutung als Nahrungsmittel des Kindes und der jungen Säugetiere hier nicht erörtert zu werden braucht, bildet zur Zeit der Laktation, welche bei der Frau sowie bei der Kuh etwa zehn Monate währt, eine bedeutende Ausgabe des weiblichen Organismus.

Die Größe der Milchsekretion ist in erster Linie von der Entwicklung der Milchdrüse abhängig. Daher wird es verständlich, daß verschiedene Individuen derselben Tierspecies auch ziemlich wechselnde Milchmengen produzieren. Viele Rinderrassen besitzen durch Züchtung hypertrophisch gewordene Milchdrüsen, welche auf dem Höhepunkt der Laktation, das heißt bald nach dem Kalben, täglich bis zu 24 Liter Milch liefern, deren Gewicht an festen Stoffen dasjenige der Milchdrüsen um das Zweieinhalbfache übertrifft. Dagegen produzieren Frauen in derselben Zeit höchstens 1,5 Liter, Ziegen und Schafe etwa 1 Liter Milch. Mit dem Schwinden der Laktation und der damit verbundenen Rückbildung der Milchdrüse nimmt auch die Menge der Milch mehr und mehr ab.

Im höheren Alter erreicht die Ausbildung der Milchdrüsen keinen so hohen Grad, wie in der Jugend. Dies macht sich nicht nur durch die geringere Menge der Milch, sondern auch durch die Abnahme ihrer Trockensubstanz bemerkbar. So fand Struve [1]) in der Milch bei Frauen von 15—20 Jahren 13 Proz. Trockensubstanz, während diejenige 35—40-jähriger nur etwa 10,5 Proz. enthielt.

Außer von der Entwicklung der Milchdrüse wird die Milchquantität offenbar auch von der Ernährung beeinflußt. Besonders ist eine genügende Zufuhr von Eiweißstoffen zu einer ergiebigen Milchproduktion durchaus notwendig. Mangelhafte Eiweißfütterung führt aber nicht nur zu einer Verringerung der Quantität, sondern auch zum Absinken des Trockengehaltes der Milch, sowie speciell zu einer Verringerung ihrer relativen Fettmengen.

Die Milch ist eine undurchsichtige, visköse Flüssigkeit von weißgelblicher bis weißbläulicher Farbe, von eigentümlichem Geruch und mildem, süßlichem Geschmack.

---

1) H. Struve, Studien über Milch, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 27, 1883, S. 249.

Sie stellt keine vollkommene Lösung vor, sondern es sind in ihr reichliche Fettmengen emulgiert, welche mikroskopisch kleine Tröpfchen, die sogenannten Milch- oder Butterkügelchen, bilden. Letztere sind es namentlich, welche der Milch infolge der allseitigen Reflexion des Lichtes die weiße Farbe sowie die Undurchsichtigkeit verleihen.

Ein Teil der Butterkügelchen steigt beim Stehen der Milch, schneller noch beim Centrifugieren derselben in die Höhe und bildet eine mehr oder weniger dicke Schicht, den Rahm, welcher durch mechanisches Schlagen zu einer festweichen Masse, der Butter, zusammenfließt. Ein bedeutender Rest des Fettes bleibt jedoch unter allen Umständen emulgiert.

Daß die Fetttröpfchen der abgerahmten Milch beim Ansäuern der Flüssigkeit nicht zusammenfließen, wie dies für andere schwach alkalische Fettemulsionen zutrifft, wurde schon früher mitgeteilt (vgl. Teil I, S. 171). Die besondere Widerstandsfähigkeit der Milch als Fettemulsion wird ferner namentlich auch dadurch demonstriert, daß sich derselben das Fett durch Schütteln mit Aether nicht ohne weiteres entziehen läßt. Erst nach dem Zusatz von etwas Kalilauge, viel Eisessig oder nach der Ausfällung des Kaseïns durch Säuren oder Labferment geht das Milchfett in den Aether über.

Während man früher die Beständigkeit der Milch als Fettemulsion durch die Annahme zu erklären suchte, daß die Butterkügelchen von einer zarten Kaseïnhülle umgeben seien, wird diese Erscheinung neuerdings in anderer Weise aufgefaßt[1]). Hiernach soll sich um Fettkügelchen überhaupt, welche in Eiweißlösungen emulgiert sind, durch Molekularattraktion eine Albuminschicht bilden, die ein Zusammenfließen der Fetttropfen ausschließt und auch das Eindringen von Aether in das Fett völlig verhindert. Thatsächlich lassen sich durch Schütteln von beliebigen Eiweißlösungen mit Oelen Fettemulsionen herstellen, welche sich dem Aether gegenüber ganz ähnlich verhalten wie die Milch.

Außer den Butterkügelchen sind in der Milch reichliche Mengen von unlöslichem, gallertigem phosphorsauren Kalk suspendiert, welcher als ein Gemenge von Di- und Tricalciumphosphat zu betrachten ist[2]).

Filtriert man die Milch unter Luftdruckverminderung durch eine poröse Thonplatte[3]), so gewinnt man ein Filtrat, welches die gelösten Stoffe enthält, während die Butterkügelchen und das suspendierte Calciumphosphat auf dem Filter zurückbleiben. Außerdem aber geht auch der in der Milch vorhandene Kaseïnkalk nicht ins Filtrat über, sondern findet sich im Zustande einer dünnen Gallerte auf dem Filter, was dafür spricht, daß auch diese Substanz nicht im eigentlichen Sinne gelöst in der Milch vorhanden ist, sondern in einem eigentümlich gequollenen, eine Lösung vortäuschenden Zustande. Das von

---

1) Vergl. Soxhlet, Landwirtsch. Versuchsstationen, Bd. 19, 1876, S. 118.

2) F. Söldner, Die Salze der Milch und ihre Beziehungen zu dem Verhalten des Kaseïns, Inaug.-Diss., Erlangen 1888, S. 32.

3) Zahn, Pflüger's Arch., 1869, S. 598. Vgl. ferner Soxhlet, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 6, 1872, S. 39 u. 41. J. Lehmann, Ber. der Bayr. Akad. d. Wissensch., Juli 1877. F. Söldner, a. a. O. S. 29.

ungelösten Stoffen freie Thonzellenfiltrat wird häufig als „Milchserum“ bezeichnet.

Die Reaktion der Milch[1]) ist beim Weibe sowie bei den Pflanzenfressern, unabhängig von der Ernährungsweise, amphoter[2]), worunter man die Fähigkeit der Milch versteht, blaues Lackmuspapier zu röten und andererseits zugleich rotes Lackmuspapier zu bläuen. Ferner reagiert derartige Milch gegen Lakmoïd[3]) alkalisch, gegen Phenolphtaleïn dagegen sauer. Diese auffallende Eigenschaft soll durch die in der Milch vorhandene Kaseïnkalkverbindung im Verein mit einfach- und zweifachsauren Phosphaten veranlaßt werden[4]). Uebrigens besitzt die Frauenmilch gegen Lakmoïd eine erheblich größere Alkalescenz sowie gegen Phenolphtaleïn eine stärkere Acidität als die Kuhmilch. Die Milch der Fleischfresser dagegen reagiert deutlich sauer.

Das specifische Gewicht der Frauen-[5]) und Kuhmilch schwankt von 1,025—1,034 und ist namentlich auch vom Fettgehalt abhängig. Da die Fette leichter sind als Wasser, erklärt es sich, daß eine abgerahmte oder fettarme Milch ein höheres specifisches Gewicht besitzt als eine fettreiche.

Von den Eiweißstoffen der Milch ist der wichtigste das Kaseïn, ein Nukleoalbumin von stark saurem Charakter[6]), welches in der Milch als neutrale Kalkverbindung[7]) sich vorfindet.

Die Eigenschaften und die Reindarstellung des Kaseïns sind bereits früher ausführlich besprochen worden[8]). Hier mag nur noch einmal daran erinnert werden, daß der Kaseïnkalk beim Kochen der Milch unverändert bleibt, während das freie Kaseïn aus seiner löslichen Kalkverbindung als Niederschlag abgeschieden wird, sobald durch Zusatz von verdünnten Säuren oder aber auch durch die beim Stehen allmählich auftretende Milchsäuregärung (vgl. Teil I, S. 54 u. 60) freie Säuren in der Milch aufzutreten beginnen. Ganz anderer Art dagegen ist die Kaseïnfällung bei der enzymatischen Milchgerinnung durch das Labferment des Magensaftes (vgl. Teil I, S. 194).

---

1) G. Courant, Ueber die Reaktion der Kuh- und Frauenmilch, Inaug.-Diss., Bonn 1891, S. 14 sowie Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891, S. 109.

2) Vgl. Soxhlet, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 6, 1872, S. 14. Heintz, ebendas., S. 374. G. Courant, a. a. O. J. Sebelien, Ueber die Reaktion der Kuhmilch, Jahresb. f. Tierchem., Bd. 22, 1892, S. 166.

3) Ueber die Darstellung des Lakmoïds vergl. M. Traub u. C. Hock, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 17, 1884, S. 2615.

4) F. Söldner, a. a. O., S. 15 u. ff. G. Courant, a. a. O. S. 35 u. 37.

5) Vergl. besonders P. Radenhausen, Die Frauenmilch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 16. Hier findet sich die ältere Litteratur. Ferner: Monti, Ueber einige Ergebnisse der Frauenmilchuntersuchung, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 13, 1891, S. 1.

6) Vgl. besonders Hammarsten, Zur Kenntnis des Kaseïns und der Wirkung des Labferments, Festschrift, Upsala 1877 sowie Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 227. F. Söldner, Die Salze der Milch und ihre Beziehungen zu dem Verhalten des Kaseïns, Inaug.-Diss., Erlangen 1888, S. 5.

7) F. Söldner, a. a. O. S. 15.

8) Vgl. Teil I, S. 34—35, 41 u. 194—195.

Hierbei wird der Kaseïnkalk auch bei neutraler oder selbst schwach alkalischer Reaktion der Flüssigkeit in das albumosenartige Molkeneiweiß und in den zunächst ebenfalls löslichen Parakaseïnkalk gespalten, welch letzterer sich aber schnell mit den löslichen Kalksalzen der Milch zu dem unlöslichen „Käse" vereinigt.

Ferner ist zu erwähnen, daß sich der Kaseïnkalk nicht nur durch Magnesiumsulfat, sondern auch durch Kochsalz aus neutraler Lösung vollkommen aussalzen läßt.

Bei allen diesem Kaseïnfällungen werden die Butterkügelchen mechanisch und zwar quantitativ mit niedergerissen, so daß sich das Milchfett vollkommen aus den Kaseïnniederschlägen mittels Aether extrahieren läßt.

Das durch wiederholtes Fällen mit Essigsäure, nachfolgendes Auflösen in sehr verdünnter Natronlauge und schließliches Auswaschen mit Alkohol und Aether aus Kuhmilch rein dargestellte Kaseïn hat nach zahlreichen, von Hammarsten [1]) ausgeführten Analysen die Zusammensetzung:

C 52,96 Proz.; H 7,05 Proz.; N 15,65 Proz.; S 0,75 Proz.;
P 0,84 Proz.; O 22,78 Proz.

Die aus der Milch verschiedener Tiere dargestellten Kaseïne scheinen nicht identisch zu sein [2]). Wenigstens ist dies von dem Frauenmilchkaseïn gegenüber demjenigen aus der Kuhmilch festgestellt.

Hierbei soll von der schon lange bekannten Thatsache abgesehen werden, daß die Frauenmilch bei der Labgerinnung des Kaseïns ein gallertiges und viel lockereres Gerinnsel bildet als die Kuhmilch [3]). Denn diese Gerinnungsunterschiede bilden nach den Ausführungen von Soxhlet [4]) keine ausreichende Veranlassung, um eine chemische Verschiedenheit beider Kaseïnarten anzunehmen. Die Derbheit und Dichte des durch das Labferment abgeschiedenen Gerinnsels wird nämlich gesteigert durch eine höhere Konzentration der Kaseïnlösung [5]), ferner durch einen vermehrten Gehalt der Milch an löslichen Kalksalzen [6]) und endlich durch eine stärkere Acidität der Flüssigkeit [5]). Da nun die Kuhmilch etwa doppelt so viel Kaseïn, sechsmal so viel Kalk und etwa dreimal so viel sauer reagierende Phosphate besitzt als die Frauenmilch [7]), so ist es kein Wunder, daß in der letzteren ein feinflockiges und schwammiges, in der Kuhmilch dagegen ein

---

1) O. Hammarsten, Zur Frage, ob das Kaseïn ein einheitlicher Stoff sei, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 269 sowie „Ueber den Gehalt des Kaseïns an Schwefel", ebendas., Bd. 9, 1885, S. 296.

2) Vergl. A. Langgaard, Vergleichende Untersuchungen über Frauen-, Kuh- und Stutenmilch, Virchow's Arch., Bd. 65, 1875, S. 6.

3) Lehmann, Lehrbuch d. physiologischen Chemie, 1850, I, S. 387 u. II, S. 334.

4) Vgl. F. Soxhlet, Die chemischen Unterschiede zwischen Kuh- und Frauenmilch und die Mittel zu ihrer Ausgleichung, Münchener med. Wochenschr., Bd. 40, 1893, No. 4.

5) Vgl. G. Courant, Ueber die Reaktion der Kuh- und Frauenmilch, Inaug.-Diss., Bonn 1891, S. 39.

6) Vergl. A. Dogiel, Einiges über die Eiweißkörper der Frauen- und Kuhmilch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 605.

7) G. Courant, a. a. O. S. 38 u. 39.

zusammenhängendes und lederartiges Gerinnsel entsteht. Durch Verdünnen mit Wasser, passenden Zusatz von Ammoniumoxalat und entsprechende Neutralisation kann man die Kuhmilch so verändern, daß sie gleich der Frauenmilch gerinnt.

Die Verschiedenheit des Frauen- und Kuhkaseïns giebt sich dagegen deutlich in den abweichenden Löslichkeitsverhältnissen beider Stoffe zu erkennen[1], indem das erstere sowohl von Laugen und Essigsäure[2], als auch von Wasser erheblich leichter aufgenommen wird als das Kuhkaseïn. Auch in verdünntem Alkohol ist das Frauenkaseïn nicht ganz unlöslich. Ferner entsteht aus demselben bei der Magenverdauung nur vorübergehend ein spärlicher Nukleïnniederschlag, welcher nach einem Tage vollkommen gelöst ist, während vom Kuhkaseïn unter den gleichen Verhältnissen zur selben Zeit noch ein voluminöser Bodensatz zu bemerken ist.

Das Kaseïn der Frauenmilch hat WRÓBLEWSKI[3] unter der Leitung von DRECHSEL analysiert und dasselbe zu diesem Zweck rein dargestellt, was sich durch Aussalzen des Kaseïnkalks mittels Ammoniumsulfat, Auswaschen des Niederschlages mit einer 30-proz. Lösung des Salzes, Auflösen in Wasser, Entfernung des Fettes durch Centrifugieren, Schütteln mit Aether, Ausdialysieren der Salze und wiederholte Fällung mit Essigsäure mit folgender Auflösung in sehr verdünnter Natronlauge erreichen läßt. Das gewaschene sowie durch Alkohol und Aether entwässerte und getrocknete Kaseïn der Frauenmilch enthält:

C 52,24 Proz.; H 7,32 Proz.; N 14,97 Proz.; S 1,11 Proz.;
P 0,68 Proz.; O 23,66 Proz.

Diesen Zahlen kommen die älteren Analysen von MAKRIS[4] sehr nahe. Es scheint somit auch die elementare Zusammensetzung, besonders der abweichende Schwefelgehalt[5] für eine Verschiedenheit des Frauen- und Kuhkaseïns zu sprechen.

Außer dem Kaseïn sind in viel geringerer Menge noch andere Eiweißstoffe in der Milch enthalten, deren Natur namentlich SEBELIEN[6] festgestellt hat.

---

1) Vgl. besonders A. WRÓBLEWSKI, Beiträge zur Kenntnis des Frauenkaseïns und seiner Unterschiede vom Kuhkaseïn, Inaug.-Diss., Bern 1894. Hier ist die ältere Litteratur über Frauenmilch zusammengestellt und ausführlich besprochen.

2) Vgl. auch BIEDERT, Neue Untersuchungen und klinische Beobachtungen über Menschen- und Kuhmilch als Kindernahrungsmittel, Virchow's Arch., Bd. 60, 1874, S. 252, sowie E. PFEIFFER, Berliner klin. Wochenschr., 1882, No. 44 und „Zur quantitativen Analyse der Muttermilch“, nebst einem Anhange über Kuhmilch, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 22, 1883, S. 14.

3) A. WRÓBLEWSKI, a. a. O. S. 32.

4) MAKRIS, Studien über die Eiweißkörper der Frauen- und Kuhmilch, Inaug.-Diss., Straßburg 1876.

5) Auf die Differenz im Schwefelgehalt des Frauen- und Kuhkaseïns macht auch W. HEMPEL aufmerksam, Pflüger's Arch., Bd. 56, 1894, S. 576.

6) Vgl. J. SEBELIEN, Beitrag zur Kenntnis der Eiweißkörper der Kuhmilch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 445, sowie die älteren Befunde von O. HAMMARSTEN, ebendas., Bd. 7, 1883, S. 250.

Schon oben wurde erwähnt, daß sich der Kaseïnkalk aus der Milch durch Chlornatrium vollkommen aussalzen läßt. Sättigt man hierauf das neutrale Filtrat von der Kochsalzausscheidung mit Magnesiumsulfat, so erhält man von neuem eine Eiweißfällung, welche sich nach dem Reinigen durch wiederholtes Auflösen in Wasser und Aussalzen mit folgender Dialyse als ein Globulin darstellt. Dieses besitzt alle Eigenschaften des Paraglobulins aus dem Blute, so daß es als mit diesem identisch betrachtet werden muß. Da sich die Globuline, im Gegensatz zum Kaseïn, durch Chlornatrium nur unvollständig aussalzen lassen, ist die Anwesenheit von Paraglobulin im Filtrate der Kochsalzfällung leicht zu erklären. Ein anderer Teil dieses Globulins ist offenbar in der durch Kochsalz bewirkten Kaseïnfällung der Milch eingeschlossen.

Wird die Milch direkt mit Magnesiumsulfat ausgesalzt oder aus der gemeinsamen Lösung zuerst das Kaseïn mit Kochsalz und hierauf das Paraglobulin mit Magnesiumsulfat abgeschieden, so entsteht in der so erhaltenen, vollständig kaseïn- und globulinfreien, aber mit den Salzen gesättigten Flüssigkeit beim vorsichtigen Zusatz von wenig Essigsäure (vgl. oben S. 166) nochmals eine Eiweißfällung.

Der ausgeschiedene Niederschlag von gelatinöser Konsistenz besitzt nach der Befreiung von der Mutterlauge, Auflösen in Wasser und wiederholtem Aussalzen durch Magnesiumsulfat unter Zusatz von Essigsäure und schließlicher Dialyse durchaus das chemische Verhalten und die elementare Zusammensetzung des Serumalbumins. Da er indessen von diesem durch ein bedeutend geringeres specifisches Drehungsvermögen abweicht, muß er als eine besondere Albuminsubstanz betrachtet werden, welche SEBELIEN „Laktalbumin“ nennt.

Andere Eiweißstoffe als die genannten sind in der Milch nicht mit Sicherheit nachgewiesen. Namentlich ist die ältere Annahme, nach welcher sich in derselben Albumosen oder Peptone finden sollen, durch neuere Untersuchungen widerlegt worden [1]). Fällt man aus der Milch das Kaseïn durch verdünnte Säuren und erhitzt hierauf das saure Filtrat, so bilden sich allerdings durch Spaltung noch in Lösung befindlicher Proteïnstoffe leicht primäre Albumosen [2]).

Zur Bestimmung des Gesamteiweißes der Milch dienen verschiedene Methoden, welche meist darauf hinausgehen, die Eiweißstoffe eines bestimmten, entsprechend verdünnten Milchquantums vollkommen zu fällen, den Niederschlag zu sammeln und aus dessen Stickstoffgehalt die entsprechende Eiweißmenge zu berechnen [3]). Da

---

Vgl. ferner J. SEBELIEN, Journ. of Physiol., Bd. 12, 1891, No. 1, S. 95. M. ARTHUS, Eiweißkörper der Milch, Arch. de Physiol., Bd. 25, 1893, No. 4, S. 673. R. HEWLETT, Ueber Laktoglobulin, Journ. of Physiol., Bd. 13, 1893, S. 797.

1) Vgl. F. HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 295. A. DOGIEL, Einiges über die Eiweißkörper der Frauen- und der Kuhmilch, ebendas., Bd. 9, 1885, S. 603. R. NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 280. HALLIBURTON, Die Eiweißstoffe der Milch, Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, No. 6, S. 461.

2) R. NEUMEISTER a. a. O., sowie HALLIBURTON, a. a. O.

3) Vgl. besonders J. SEBELIEN, Studien über die analytische Bestimmung der Eiweißkörper, mit besonderer Berücksichtigung der Milch,

die Eiweißstoffe der Kuhmilch im Mittel 15,7 Proz. Stickstoff enthalten, ergiebt sich als der entsprechende Faktor zur Eiweißberechnung die Zahl 6,37 (bei Frauenmilch 6,34)[1]. Zur Abscheidung der Eiweißkörper aus der Milch wird am besten ein Ueberschuß von Gerbsäure oder auch Phosphorwolframsäure verwendet.

Nach dem viel geübten Verfahren von RITTHAUSEN[2]) fällt man die totale Eiweißmenge durch einen Zusatz von Kupfersulfat und so viel Natronlauge, bis die Mischung genau neutral wird oder man setzt zur Milch aufgeschwemmtes, reines Kupferhydroxyd[3]). Der Niederschlag wird auf einem gewogenen Filter gesammelt, gewaschen, getrocknet, und das Fett mittels Aether extrahiert. Den Rückstand wägt man, glüht und berechnet den Gewichtsverlust als Eiweiß. Statt den Niederschlag zu wägen, kann man natürlich auch eine Stickstoffbestimmung desselben ausführen[4]), wobei es unnötig wird, die Kupferfällung zu trocknen oder zu entfetten.

Zu einer getrennten Bestimmung des Kaseïns und des Laktalbumins trägt man in die drei- bis vierfach verdünnte Milch (10 bis 20 ccm) bis zur Sättigung Magnesiumsulfat ein. Hierdurch wird das Kaseïn vollständig abgeschieden, während das Laktalbumin in Lösung bleibt[5]). Nach dem Auswaschen des Kaseïnniederschlages mit gesättigter Bittersalzlösung werden die gesammelten Filtrate mit Wasser verdünnt, ein paar Tropfen Essigsäure hinzugefügt und die Flüssigkeit zum Sieden erhitzt, wobei das Laktalbumin vollkommen koaguliert. Das geronnene Eiweiß sammelt man auf einem gewogenen Filter, wäscht es gut mit Wasser, dann mit Alkohol, trocknet bei 125° C und wägt. Nach dem Veraschen ist der Glührückstand vom Gewicht des Laktalbumins in Abzug zu bringen. Einfacher gestaltet sich das Verfahren, wenn man auch hier aus dem Stickstoffgehalt des Eiweißniederschlages dessen Menge ermittelt[6]). Die Quantität des Kaseïns ergiebt sich aus der Differenz zwischen dem Wert für das Laktalbumin und dem der Totaleiweißmenge, welche durch eine besondere Bestimmung zu ermitteln ist.

Aus zahlreichen Analysen berechnet sich für die Kuhmilch[7]) ein mittlerer Gehalt von 3,02 Proz. Kaseïn und 0,53 Proz. Laktalbumin,

---

Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 135. Hier finden sich alle übrigen Methoden kritisch besprochen. J. MUNK, Zur quantitativen Bestimmung der Eiweiß- und Extraktivstoffe in der Kuh- und Frauenmilch, Virchow's Arch., Bd. 134, 1893, S. 501.

1) J. MUNK, a. a. O.

2) RITTHAUSEN, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 15, 1877, S. 329, sowie HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 464.

3) J. MUNK, a. a. O.

4) J. SEBELIEN, a. a. O. S. 139.

5) TOLMATSCHEFF, Hoppe-Seyler's med.-chem. Untersuchungen, Heft 2, 1867, S. 272. MAKRIS, Studien über die Eiweißkörper der Frauen- und Kuhmilch, Inaug.-Diss., Straßburg 1876. HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 465.

6) Vgl. J. SEBELIEN, a. a. O. S. 160—171.

7) J. KÖNIG, Die menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, Berlin 1893, II, S. 227.

während sich für die Frauenmilch [1]) ein solcher von 1,03 Proz. Kaseïn und 1,26 Laktalbumin ergeben hat.

Der Eiweißreichtum der Kuhmilch gegenüber der Frauenmilch scheint sich somit im wesentlichen auf das Kaseïn zu beziehen, während die Albuminmenge der Frauenmilch diejenige der Kuhmilch sogar übertrifft.

Die Reindarstellung des Milchfettes kann am einfachsten aus der käuflichen Butter geschehen, welche außer 85—88 Proz. Fett noch 11—14 Proz. Wasser, etwas Kaseïn, Milchzucker und Salze enthält [2]).

Zu diesem Zweck braucht man die Butter nur in Aether zu lösen, zu filtrieren, nach dem Abdestillieren des Aethers den Rückstand mit Wasser zu waschen, auf dem Wasserbade zu trocknen, heiß zu filtrieren und nach dem Erkalten nochmals in wasserfreien Aether aufzunehmen, welcher nach seinem Abdunsten das reine Milchfett zurückläßt.

Die qualitative Zusammensetzung desselben reiht sich insofern derjenigen der übrigen tierischen Fette an, als in dem Milchfett etwa 68 Proz. Palmitin und Stearin sowie 30 Proz. Oleïn zu finden sind [3]). Indessen soll gegenüber diesen Angaben die Menge des Oleïns mit dem Fortschreiten der Laktation auf Kosten der festen Fette erheblich ansteigen. In dem Fette einer Frauenmilch fand LAVES [4]) nicht weniger als 49,4 Proz. Oelsäure, und einen ähnlichen Befund teilt RUPPEL [5]) mit.

Der Rest des Butterfettes besteht aus specifischen Glycerinestern, von denen die Glyceride der Buttersäure, Kapronsäure, Kaprinsäure und Myristinsäure sowohl aus der Kuh- [6]) als auch aus der Frauenmilch [7]) in Substanz dargestellt worden sind. Ferner hat man in der verseiften Kuhbutter Arachinsäure nachgewiesen [8]). Nach LAVES [9]) sollen sich aus der Frauenmilch höchstens Spuren von Buttersäure gewinnen lassen. Mehrfach ist auch die Gegenwart von Laurinsäure ($C_{12}H_{24}O_2$) im verseiften Butterfett behauptet worden [10]). Endlich haben einige Forscher die Anwesenheit von Ameisensäure und Essigsäure in der

1) TOLMATSCHEFF, a. a. O. MAKRIS, a. a. O. J. KÖNIG, a. a. O., S. 222.

2) Vgl. besonders E. DUCLAUX, Studien über die Butter, Compt. rend., Bd. 102, 1886, S. 1022 sowie Bd. 104, 1887, S. 1727.

3) BROMEIS, Ueber die in der Butter vorhandenen Fette und fetten Säuren, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 42, 1842, S. 46.

4) E. LAVES, Untersuchung des Fettes der Frauenmilch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 373.

5) G. RUPPEL, Ueber die Fette der Frauenmilch, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1895, S. 7.

6) CHEVREUL, Chemische Untersuchungen über die tierischen Fette, Paris 1823. BROMEIS, a. a. O. LERCH, Ueber die flüchtigen Säuren der Butter, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 49, 1844, S. 212. HEINTZ, ebendas., Bd. 88, 1853, S. 300 sowie Journ. f. prakt. Chem., Bd. 66, 1854, S. 1.

7) Vgl. G. RUPPEL, a. a. O., S. 10 sowie E. LAVES, a. a. O., S. 372.

8) E. WEIN, Ueber die im Butterfett enthaltenen Fettsäuren, Inaug.-Diss., Erlangen 1876.

9) E. LAVES, a. a. O., S. 377.

10) Vgl. u. a. E. KOENFORD, Die Säuren der Butter, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 21, 1891, S. 146.

Kuhbutter festgestellt. Doch sind diese beiden letzteren Säuren offenbar als Produkte einer beginnenden Fettzersetzung aufzufassen [1]).

Aus dem großen Reichtum des Milchfettes an Oleïn erklärt sich die geringe Konsistenz und der verhältnismäßig niedrige Schmelzpunkt der Butter. Derselbe liegt für das gereinigte Fett, sowohl aus der Kuh- als auch aus der Frauenmilch [2]), bei 31—34° C, während der Erstarrungspunkt auf 19—24° C angegeben wird. Das specifische Gewicht des reinen Butterfettes ist zu 0,949—0,996 bestimmt worden.

Soll der Fettgehalt der Milch quantitativ bestimmt werden, so kann man eine abgewogene und mit Sand, Gyps, Glaspulver, Baumwolle, Filtrierpapier, Holzstoff oder Asbest vermischte Portion derselben (etwa 10 g) in einem Vogel'schen Platinschiffchen oder Hofmeister'schen Glasschälchen auf dem Wasserbade zur Trockene dampfen, um alsdann das Fett im Soxhlet'schen Extraktionsapparate am Rückflußkühler mit Aether zu extrahieren. Nach dem Abdunsten des letzteren wird der Rückstand eine Stunde im Wassertrockenschrank behandelt und nach dem Abkühlen gewogen.

Wie Hoppe-Seyler [3]) gezeigt hat, gelingt die Extraktion des Fettes auch vollkommen, wenn man in einer verschlossenen Flasche zu etwa 20 ccm Milch etwas Kalilauge und etwa 80 ccm mit Wasser gesättigten Aether giebt. Nach dem wiederholten Umschütteln der Mischung und dem völligen Absitzen der ätherischen Lösung werden von letzterer etwa 60 ccm in einen graduierten Cylinder abgegossen, genau gemessen und durch Nachspülen mit Aether vollkommen in ein Becherglas übergeführt. Schließlich läßt man den Aether abdunsten, wägt den getrockneten Rückstand und rechnet den für das Milchfett erhaltenen Wert auf 80 ccm ätherische Fettlösung um.

Bequemer und für die technische Untersuchung ganz allgemein im Gebrauch ist die aräometrische Fettbestimmung in der Milch nach Soxhlet [4]), welche nach den übereinstimmenden Angaben vieler Autoren mit den geschilderten gewichtsanalytischen Methoden völlig gleiche Resultate ergiebt.

Bei diesem Verfahren wird aus einem gemessenen und mit Kalilauge vermischten Milchquantum das Fett durch eine bestimmte Menge Aether extrahiert und aus dem specifischen Gewicht der durch Schichtung isolierten und mittels Luftdruck in einen Glascylinder mit Aräometer getriebenen ätherischen Lösung der Fettgehalt berechnet. Durch die besondere Einrichtung des Apparates ist eine Abdunstung des Aethers ausgeschlossen. Nach dem Ablesen des specifischen Gewichtes kann der entsprechende prozentische Fettgehalt der Milch, unter Berücksichtigung der Temperatur, unmittelbar aus einer dem Apparate beigegebenen Tabelle entnommen werden.

Die Fettmenge der Kuhmilch beträgt im Mittel aus zahlreichen Analysen 3,69 Proz., während man in der Frauenmilch etwa ebenso-

---

1) Vgl. E. Duclaux, Ueber das Ranzigwerden der Butter, Compt. rend., Bd. 102, 1886, S. 1077.

2) G. Ruppel, a. a. O. S. 3 und E. Laves, a. a. O. S. 377.

3) Hoppe-Seyler u. Thierfelder, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 466.

4) Vgl. F. Soxhlet, Zeitschr. des landwirtschaftl. Vereins in Bayern, 1880, 1881 u. 1882. Die Methode und der zugehörige Apparat sind auch bei Hoppe-Seyler u. Thierfelder, a. a. O., S. 467 beschrieben.

viel, nämlich 3,78 Proz., gefunden hat [1]). Dagegen ist die Ziegen- und Schafmilch reicher an Fett. Erstere enthält davon im Mittel 4,78 und letztere sogar 6,86 Proz. [2]). Dem gegenüber scheinen der Milch einiger anderer Tiere geradezu erstaunliche Fettmengen eigen zu sein. So sind in der Elefantenmilch [3]) im Mittel nicht weniger als 19,5 Proz., in derjenigen von verschiedenen Delphinen [4]) sogar 43,7—45,8 Proz. Fett gefunden worden.

Beim Melken nimmt man regelmäßig wahr, daß die letzten Milchportionen etwas reicher an Fett sind als die vorher entnommenen. Dieser Befund scheint darauf zu beruhen, daß beim Strömen der fertigen Milch aus den Milchbläschen zahlreiche Butterkügelchen an den Wandungen der Milchkanälchen haften bleiben und erst bei der vollkommenen Entleerung der Drüse sich dem übrigen Sekret beimischen [5]).

Neben den Fetten finden sich in jeder Milch sehr geringe Mengen von Lecithinen, deren Menge in der Butter etwa 0,15 Proz. ausmacht [6]), Cholestearin [7]), sowie ein gelbes Lipochrom.

Das specifische Kohlehydrat der Milch ist die Laktose oder der Milchzucker, dessen Zusammensetzung und allgemeine Eigenschaften sich aus dem bereits früher Mitgeteilten (vgl. T. I, S. 59 u. 60) ergeben.

Hier soll nur an den leichten Zerfall der Laktose in zwei Moleküle Milchsäure bei der Einwirkung der specifischen Fermentorganismen der Milchsäuregärung erinnert werden. Von diesen Mikroben sind gegen 10 verschiedene Arten aus der sauren Milch isoliert worden [8]).

Zur Darstellung der Laktose bringt man gewöhnlich das Kaseïn samt den Butterkügelchen durch die Labgerinnung zur Ausscheidung. Die vom Niederschlag getrennte und als „süße Molke" bezeichnete Flüssigkeit wird dann zur Entfernung des Laktalbumins bei schwach saurer Reaktion aufgekocht, nochmals filtriert und stark eingedampft, worauf beim Abkühlen der Milchzucker auskrystallisiert. Nach seiner Entfärbung mittels Tierkohle und dem Umkrystallisieren gewinnt man

---

1) Vgl. J. König, Die menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, Berlin, II, S. 222 u. 227.

2) J. König, a. a. O., S. 250 u. 252.

3) Ch. Doremus, Ueber Elefantenmilch, Milchzeitung, 1890, S. 67.

4) Frankland, Delphinmilch (Globiocephalus melas), ebendas., S. 185, sowie Purdie, Chemische Zusammensetzung der Milch des Meerschweins (Phocaena communis), Ref. 575 d. Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 18, 1885.

5) F. Hofmann, Die angebliche Neubildung von Milch während des Melkens, Universitätsprogramm, Leipzig 1881. Schmidt-Mülheim, Beiträge zur Kenntnis der Milchsekretion, Pflüger's Arch., Bd. 30, 1883, S. 602.

6) Tolmatscheff, Hoppe-Seyler's med.-chem. Untersuchungen, Heft 2, 1867, S. 272. Schmidt-Mülheim, Ueber stickstoffhaltige Körper in der Kuhmilch, Pflüger's Arch., Bd. 30, 1883, S. 379.

7) Tolmatscheff, a. a. O., sowie Schmidt-Mülheim, Ueber das Vorkommen von Cholestearin in der Kuhmilch, Pflüger's Arch., Bd. 30, 1883, S. 384.

8) Vgl. H. Scholl, Die Milch, ihre häufigeren Zersetzungen etc., Wiesbaden 1891, S. 27.

denselben in der Form weißer, rhombischer Prismen, welche wohl in 6 Teilen kalten Wassers, nicht aber in absolutem Alkohol löslich sind, wodurch sich die Laktose von allen übrigen Zuckern unterscheidet. Der nur wenig süß schmeckende Milchzucker besitzt ein Molekül Krystallwasser, welches langsam bei 100°, schnell bei 130° C entweicht.

Die Bestimmung des Gehaltes der Milch an Laktose kann mittels FEHLING'scher Lösung [1]) geschehen, nachdem das Kasein durch verdünnte Essigsäure, sowie das Laktalbumin und Paraglobulin durch Aufkochen entfernt worden sind. Und zwar werden 10 ccm Fehling'scher Lösung durch 0,067 g Milchzucker reduciert.

Außer der Laktose soll in der Milch noch ein anderes Kohlehydrat sich vorfinden, welches dextrinartigen Charakter besitzt [2]) und nach LANDWEHR [3]) mit dem tierischen Gummi identisch ist.

Erst vor wenigen Jahren wurde nachgewiesen, daß die Milch nicht unbedeutende Mengen von Citronensäure

$$CH_2 . COOH - C(OH)COOH - CH_2 . COOH \text{ (Oxypropantrikarbonsäure)}$$

enthält, welche darin als Calciumcitrat gelöst ist [4]). Ihre Menge dürfte in der Kuhmilch nach SÖLDNER [5]) etwa 0,25 Proz. betragen.

Allem Anscheine nach stammt diese Citronensäure nicht aus der vegetabilischen Nahrung, sondern wird, wie das Kasein, das Laktalbumin und der Milchzucker, in der Milchdrüse selbst gebildet. Dies muß wenigstens aus Befunden [6]) gefolgert werden, nach denen sich die Citronensäure in geringer Menge auch regelmäßig in der Frauenmilch findet und ferner aus der Milch der Pflanzenfresser nicht verschwindet, auch wenn man die Tiere mit citronensäurefreiem Futter ernährt oder längere Zeit hungern läßt.

Wenn man, wie oben angegeben wurde, die Milch unter Einhaltung neutraler Reaktion mit überschüssigem Kupfersulfat versetzt oder aber Gerbsäure hinzufügt, solange noch ein Niederschlag entsteht, so erhält man ein Filtrat, welches vollkommen frei ist von Proteinsubstanzen. Denn die Flüssigkeit giebt dann, in passender Weise vorbereitet, weder die Biuret- noch eine andere Eiweißreaktion. Dagegen enthält das Filtrat noch Stickstoff, welcher offenbar gewissen in Wasser löslichen Extraktivstoffen angehört. Dieser sogenannte „Extraktivstickstoff der Milch" beträgt in der Frauen- und Kuhmilch im Mittel etwa $^1/_{12}$ des Gesamtstickstoffs [7]).

---

1) Ueber die Zuckertitrierung mittels FEHLING'scher Lösung vergl. Abschnitt IX.

2) H. RITTHAUSEN, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 15, 1877, S. 329. Vergl. auch SCHMÖGER, Centralbl. f. Agrikulturchem., 1885, S. 130.

3) LANDWEHR, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 367.

4) Vergl. F. SOXHLET u. TH. HENKEL, Münchener mediz. Wochenschr., 1888, No. 19, sowie TH. HENKEL, Citronensäure als normaler Bestandteil der Kuhmilch, Landwirtsch. Versuchsstationen, Bd. 39, 1891, S. 143.

5) F. SÖLDNER, Die Salze der Milch etc., Inaug.-Diss., Erlangen 1888, S. 19.

6) A. SCHEIBE, Ueber den Ursprung der Citronensäure als Bestandteil der Milch, Landwirtsch. Versuchsstationen, Bd. 39, 1891, S. 153. Hier findet sich auch eine Methode zur quantitativen Bestimmung der Citronensäure in der Milch.

7) J. MUNK, Die quantitative Bestimmung der Eiweiß- und Extraktiv-

Die Natur der in Rede stehenden stickstoffhaltigen Extraktivstoffe ist nicht vollkommen bekannt. Indessen steht es fest, daß ein Teil derselben durch Harnstoff repräsentiert wird, von welchem sich 7—10 mg im Liter Kuhmilch finden sollen [1]. Ferner sind darin Spuren von Kreatinin [2] nachgewiesen, während das Vorkommen von Xanthinbasen sehr wahrscheinlich ist [3].

Die anorganischen Salze der Milch unterscheiden sich qualitativ nicht von denjenigen des Blutes und der übrigen Säfte. Selbst ein wenig Fluor wurde in der Milch nachgewiesen [4].

Daß die quantitative prozentische Zusammensetzung der Milchasche infolge einer specifischen sekretorischen Thätigkeit der Milchdrüsenepithelien fast genau der Gesamtasche der betreffenden Säuglinge entspricht, ist schon früher mitgeteilt worden, und ebenso, daß hiervon nur der Eisengehalt eine Ausnahme macht [5].

Die innigen Beziehungen, welche zwischen der Zusammensetzung der Milch und den Bedürfnissen der Säuglinge bestehen, geben sich auch dadurch zu erkennen, daß die absolute Menge der Milchasche bei Tieren, welche nach der Geburt rasch wachsen, erheblich größer gefunden wird, als bei langsamer sich entwickelnden. So enthält die Hundemilch 4—5 g Kalk im Liter, während die Quantität dieser Base in der Kuhmilch auf etwa 1,7 g und in der Frauenmilch auf nur 0,33 g bestimmt worden ist [6].

Wie schon eingangs mitgeteilt wurde (vgl. oben S. 203), ist viel ungelöstes Calciumphosphat in der Milch vorhanden. Trotzdem enthält dieselbe, abgesehen von der kolloïden, ebenfalls nicht gelösten, sondern nur gequollenen Kalkverbindung des Kaseïns, noch sehr reichliche Mengen von löslichem Kalk und ebensolcher Phosphorsäure. Während ersterer vorwiegend an Citronensäure gebunden ist, findet sich letztere als Kalium- und Magnesiumphosphat im Milchserum vor. Söldner [7] hat gefunden, daß etwa 36—56 Proz. der in der Kuhmilch enthaltenen Phosphorsäure und 53—72 Proz. des darin vorhandenen Calciumoxyds ungelöst sind und daher beim Filtrieren der Milch durch ein Thonfilter teils als Di- und Tricalciumphosphat, teils als kolloïder Kaseïnkalk auf demselben zurückbleiben.

Nach der Analyse dieses Filterrückstandes sowie des Thonzellenfiltrates verteilen sich die in 1 Liter Kuhmilch vorhandenen Basen und Säuren etwa in folgender Weise [8]:

---

stoffe in der Kuh- und Frauenmilch, Virchow's Arch., Bd. 134, 1893, S. 501.

1) Vergl. Schmidt-Mülheim, Ueber stickstoffhaltige Körper in der Kuhmilch, Pflüger's Arch., Bd. 30, 1883, S. 379.

2) Th. Weyl, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 11, 1878, S. 2175.

3) Schmidt-Mülheim, a. a. O.

4) G. Tammann, Ueber das Vorkommen des Fluors im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 325.

5) Vgl. Teil I, S. 313.

6) G. Bunge, Zeitschr. f. Biol., Bd. 10, 1874, S. 301, 303 u. 396.

7) Söldner, Die Salze der Milch und ihre Beziehungen zu dem Verhalten des Kaseïns, Inaug.-Diss., Erlangen 1888, S. 32.

8) F. Söldner, a. a. O. S. 22.

Chlornatrium	0,962	Magnesiumcitrat	0,367
Chlorkalium	0,830	Dicalciumphosphat	0,671
Monokaliumphosphat	1,156	Tricalciumphosphat	0,806
Dikaliumphosphat	0,835	Calciumcitrat	2,133
Kaliumcitrat	0,495	Calciumoxyd an Kaseïn	0,465
Dimagnesiumphosphat	0,336		

Der Kaligehalt überwiegt also, den Bedürfnissen der wachsenden Gewebe entsprechend, in der Milch gegenüber dem Natrongehalt sehr bedeutend, während im Blutplasma, aus welchem die Milchdrüse ihre Nahrung schöpft, das umgekehrte Verhältnis stattfindet.

An Gasen enthält die unter Luftabschluß gemolkene Kuhmilch nach den Untersuchungen von SETSCHENOW [1]) im Mittel 5,8 Vol.-Proz. Kohlensäure, während PFLÜGER [2]) davon etwas mehr, nämlich 7,5 Vol.-Proz., KÜLZ [3]) dagegen aus der Frauenmilch erheblich weniger, nämlich nur etwa 2,6 Vol.-Proz. gewinnen konnte. Diese Kohlensäure läßt sich fast immer im Vakuum vollständig auspumpen und scheint daher in der Milch lediglich physikalisch absorbiert zu sein. Außerdem finden sich in der Milch wechselnde Quantitäten von Stickstoff und geringe Mengen von Sauerstoff.

Die Bildung der specifischen Milchbestandteile, also des Kaseïns, des Milchzuckers, des Laktalbumins und wahrscheinlich auch der Citronensäure, geschieht offenbar durch synthetische Vorgänge im Protoplasma der Milchdrüse selbst. Dies folgt mit Notwendigkeit aus der Thatsache, daß die genannten Substanzen außer in den Milchdrüsen im Organismus kaum vorkommen.

Geringe Kaseïnmengen sind bei den Säugern nur noch im Hauttalg (vgl. oben S. 91) anzutreffen, was auf ontogenetische Beziehungen zwischen den Talg- und Milchdrüsen hinweist. Thatsächlich werden die Milchdrüsen histologisch als ein Aggregat zahlreicher vergrößerter Talgdrüsen aufgefaßt. Sogar Uebergänge zwischen beiden Drüsenarten sind bekannt, indem nach MECKEL die Milchdrüse der monotremen Säugetiere den Hautfollikeln des Salamanders ähnlicher ist als der Mamma der übrigen Säuger.

Noch mehr als der Hauttalg, nähert sich in seiner Zusammensetzung der Milch das Sekret aus der Bürzeldrüse der Vögel. Dieses Organ, welches den Talgdrüsen der Säuger anatomisch durchaus entspricht, produziert eine Flüssigkeit, in welcher sich, mit Ausnahme des Milchzuckers, alle wesentlichen Bestandteile der Milch, namentlich auch reichliche Quantitäten von Kaseïn, nachweisen lassen (vgl. oben S. 92).

Der Milchzucker als solcher scheint weder im Blute, noch in irgend einem Organe vorzukommen. Von seinen beiden Komponenten dagegen ist der Traubenzucker im Blute stets zu finden, während die Galaktose nur als Spaltungsprodukt der Protagone bekannt ist. In-

1) SETSCHENOW, Pneumatologische Studien, Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 10, 1861, S. 285.

2) E. PFLÜGER, Die Gase der Sekrete, Pflüger's Arch., Bd. 2, 1869, S. 166.

3) E. KÜLZ, Die Gase der Frauenmilch, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 14, 1896, S. 180.

dessen haben diese Zucker, als deren Muttersubstanz höchst wahrscheinlich gewisse Eiweißstoffe des Drüsenprotoplasmas zu betrachten sind, wenigstens direkt mit der Symthese der Laktose sicherlich nichts zu thun.

Vermutlich bilden sich das Kaseïn und der Milchzucker aus einer gemeinsamen Vorstufe, nämlich aus dem bereits früher als Komponente des Drüsenprotoplasmas genannten Nukleoglykoproteïd (vgl. oben S. 115), welches durch seinen Zerfall beide Milchbestandteile gleichzeitig entstehen lassen kann. Nach der Entleerung des Sekretes wird dann das komplizierte Proteïd schnell wieder synthetisch gebildet.

Ueber den Ursprung des Laktalbumins ist nichts bekannt. Möglicherweise ist seine Bildung auf eine molekulare Umformung des Serumalbumins zurückzuführen.

Endlich wird allgemein angenommen, daß auch das Milchfett durch einen Zerfall gewisser Protoplasmabestandteile in der Milchdrüse selbst entsteht, und nicht etwa aus dem Blute dorthin eingeschwemmt wird. Hierfür spricht, außer dem dominierenden Einfluß der Eiweißkost auf die Größe der Milchproduktion, der mikroskopische Befund [1]), nach welchem während der Sekretion die dem Drüsenlumen zugekehrten Seiten der Epithelzellen mit Fetttröpfchen erfüllt sind, sowie die Thatsache, daß aus der Milchdrüse bedeutend größere Fettmengen abgegeben werden können, als mit der Nahrung zur Aufnahme gelangen (vgl. Teil I, S. 293). Andererseits ist nach den meisten Forschern selbst eine sehr erhebliche Steigerung der Fettnahrung nicht imstande, den Fettgehalt der Milch nachweisbar zu vermehren [2]).

In den Organismus gelangte heterogene Stoffe gehen entweder gar nicht, oder doch nur in so geringen Spuren in die Milch über, daß von einer Vergiftung des Säuglings bei bestehendem Alkoholismus oder Morphinismus der Mutter nicht wohl die Rede sein kann [3]). Eine Ausnahme scheint das verhältnismäßig harmlose Jod-

1) Vergl. HEIDENHAIN, Hermann's Handbuch d. Physiologie, Bd. 5, I, 1880, S. 381.

2) Vergl. besonders W. KIRCHNER, Der Einfluß der Fütterung auf den Fettgehalt der Milch, Milchzeitung, Bd. 20, 1891, S. 285, 297 u. 309. P. JURETSCHKE, Einfluß verschiedener Oelkuchensorten auf den Fettgehalt der Milch, Inaug.-Diss., Leipzig 1893. C. SCHNEIDER, Der Einfluß verschiedener Fütterung auf die Zusammensetzung der Milch, Inaug.-Diss., Leipzig 1893.

3) Vergl. M. STUMPF, Ueber die Veränderungen der Milchsekretion unter dem Einfluß einiger Medikamente, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 30, 1882, S. 201. M. SCHRODT, Beitrag zur Frage des Vorhandenseins von Salpetersäure und salpetriger Säure in der Milch, Centralbl. f. Agrikulturchem., Bd. 15, 1886, S. 629. E. PINZANI, Ueber die Ausscheidung von Antipyrin durch die Milchdrüse bei stillenden Frauen, Ref. in d. Jahresber. f. Tierchem., Bd. 20, 1890, S. 148 sowie „Ueber den Uebergang des Morphins in die Frauenmilch“, ebendas., Bd. 21, 1891, S. 106. F. KLINGEMANN, Der Uebergang des Alkohols in die Milch, Virchow's Arch., Bd. 126, 1891, S. 72 u. Deutsch. med. Wochenschr., 1892, No. 22. BAUM, Geht Tartarus stibiatus in die Milch über? Hygienische Rundschau, Bd. 2, 1892, S. 1052.

kalium zu machen, welches nach der Einnahme, wie in allen Sekreten, so auch in der Milch in bedeutender Menge erscheint[1]).

Für die **künstliche Ernährung der Säuglinge** ist es von großer Wichtigkeit, die Kuhmilch in der Weise zu präparieren, daß sie der Frauenmilch in ihrer Zusammensetzung annähernd ähnlich wird, wenn dies auch wegen der oben geschilderten Verschiedenheiten der beiden Kaseïne und namentlich deren abweichenden Verdaulichkeit in Magensaft sich niemals in befriedigender Weise erreichen läßt. Man muß sich damit begnügen, wenigstens die groben Unterschiede zu beseitigen.

Nach der Zusammenstellung zahlreicher Analysen von König[2]) enthält die Frauenmilch im Mittel in Prozenten:

87,41 Wasser, 2,29 Eiweißstoffe, 3,78 Fett, 6,21 Milchzucker, 0,31 Asche,

während sich nach demselben Autor in der Kuhmilch im Mittel[3])

87,17 Wasser, 3,55 Eiweißstoffe, 3,69 Fett, 4,88 Milchzucker, 0,71 Asche

vorfinden.

Der Ueberschuß an Aschebestandteilen in der Kuhmilch wirkt an sich wohl kaum schädlich, während der geringere Milchzuckergehalt derselben leicht zu ersetzen ist. Dagegen muß vor allem die größere Eiweißmenge der Kuhmilch durch Zusatz von Wasser vermindert werden, um das großflockige Gerinnen des Kaseïns im Magen zu verhindern.

Durch Verdünnung der Kuhmilch mit einem halben Volumen 6-proz. Milchzuckerlösung würde man zu einem Gemisch gelangen, welches ebensoviel Eiweiß und Milchzucker, aber um 1,32 Proz. weniger Fett enthält als die Frauenmilch.

Ein Fettzusatz ist aus verschiedenen Gründen praktisch nicht durchführbar, besonders weil es an einem Mittel fehlt, den Fettgehalt zu taxieren.

Daher hat Soxhlet[4]) vorgeschlagen, das fehlende Fett durch eine isodyname Menge Milchzucker zu ersetzen. Nach den Untersuchungen von Rubner[5]) sind 243 Teile Milchzucker 100 Teilen Fett isodynam. Die fehlenden 1,32 Proz. Fett können also ohne wesentliche Bedenken durch 3,19 Proz. Milchzucker ersetzt werden.

Man würde demnach die Kuhmilch mit dem halben Volumen

---

1) M. Stumpf, a. a. O.

2) Vgl. J. König, Die menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, Berlin 1893, II, S. 222 u. 227.

3) Die Milch der Niederrassen (Holländer, Oldenburger) enthält etwa 11—12 Proz. Trockensubstanz und 3—3,5 Proz. Fett, diejenige der Höhenrassen (Schweizer, Allgäuer) dagegen 13—14 Proz. Trockensubstanz und 4—4,5 Proz. Fett. Indessen ist dafür die Milch der Niederrassen reichlicher, so daß thatsächlich nur eine Differenz in der Wasserausgabe besteht. Vergl. H. Struve, Studien über Milch, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 27, 1883, S. 249, sowie W. Kirchner, Jahresb. f. Agrikulturchem., 1890, S. 665.

4) F. Soxhlet, Die chemischen Unterschiede zwischen Kuh- und Frauenmilch und die Mittel zu ihrer Ausgleichung, Münchener medizin. Wochenschr., 1893, No. 4.

5) Vergl. Teil I, S. 282.

12,3-proz. Milchzuckerlösung zu vermischen haben, um eine Lösung zu erhalten, welche dieselben Nährstoffmengen wie die Frauenmilch enthält, nur mit der geringen Abweichung, daß ein Drittel des Fettgehaltes durch die gleichwertige Menge Milchzucker vertreten ist. Selbst die Aschenbestandteile sind in diesem Gemenge annähernd denen der Frauenmilch gleich. Für Ziegen- und Schafmilch ist natürlich ein anderer Verdünnungsgrad zu wählen, da diese Milcharten erheblich größere Eiweiß- und Fettmengen erhalten als die Kuhmilch [1]).

Eine auf demselben Princip beruhende Vorschrift für die Verdünnung der Tiermilch zum Zweck der Säuglingsernährung haben schon früher Heubner und Hofmann [2]) angegeben, indem sie empfehlen, die Kuhmilch mit dem gleichen Volumen 6,9-proz. Milchzuckerlösung zu vermischen, wodurch allerdings eine Flüssigkeit entsteht, welche erheblich weniger Eiweiß und Fett enthält als die Frauenmilch, nämlich nur 1,78 beziehungsweise 1,85 Prozent.

Die früher beliebte Aenderung der Milchverdünnung in dem Sinne, daß mit steigendem Lebensalter der Wasserzusatz verringert wird, ist nach Heubner und Hofmann für die überwiegende Mehrzahl der Fälle nicht zu empfehlen, da nur eine einfache Vorschrift Aussicht hat, in der Praxis wirklich durchgeführt zu werden.

Meist beginnen die Milchdrüsen schon einige Wochen vor der Geburt des jungen Tieres zu secernieren. Während dieser Zeit sowie wenige Tage nach der Geburt besitzt das Sekret eine wesentlich andere Zusammensetzung als die Milch und wird als „Colostrum“ oder „Kolostralmilch“ bezeichnet.

Dieselbe ist dickflüssig, gelblich und reagiert nicht amphoter, sondern alkalisch oder auch sauer.

Die mikroskopische Untersuchung lehrt, daß die Flüssigkeit außer Butterkügelchen zahlreiche granulierte Leukocyten — die sogenannten Kolostrumkörperchen — enthält [3]).

Der hauptsächliche Unterschied zwischen der Milch und dem Colostrum beruht auf dem hohen Gehalt des letzteren an Laktalbumin [4]) und Globulin [5]), deren Gesamtmenge sehr wechselt, aber nach Untersuchungen von Eugling [6]) im Mittel nicht weniger

1) Ueber die Zusammensetzung der Ziegen- und Schafmilch vergl. J. König, a. a. O., S. 250 u. 252.

2) Vergl. Die Stadt Leipzig in hygienischer Beziehung, Festschrift 1891, Artikel „Säuglingsmilch“.

3) Ueber die mutmaßliche Bedeutung der Kolostrumkörperchen vergl. A. Czerny, Ueber das Colostrum, Prager mediz. Wochenschr., 1890, No. 32 u. 33.

4) Vgl. J. Sebelien, Beitrag zur Kenntnis der Eiweißkörper der Kuhmilch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 457 und 464.

5) J. Sebelien, Die Eiweißkörper des Colostrums, ebendas., Bd. 13, 1889, S. 171.

6) Eugling, Petersens Forschungen auf dem Gebiete der Viehhaltung, Bd. 1, 1878, S. 92.

als 15 Proz. betragen dürfte. Infolgedessen wird es verständlich, daß die Flüssigkeit, deren specifisches Gewicht bis auf 1,080 ansteigen kann, beim Kochen zu einer festen Masse gerinnt.

Auch das Kaseïn ist im Colostrum ein wenig vermehrt, der Zuckergehalt dagegen etwa um die Hälfte vermindert, während das Fett gegenüber der Milch keine Differenzen zeigt.

EUGLING [1]) fand im Colostrum von 22 Kühen folgende mittlere Zusammensetzung in Prozenten:

71,69 Wasser, 15,85 Laktalbumin und Globulin [2]), 4,83 Kaseïn, 2,48 Milchzucker, 1,78 Asche.

Außerdem sollen sich im Colostrum erheblich größere Mengen an Lecithinen und Cholestearin finden als in der Milch [3]). Andere Unterschiede haben sich nicht mit Sicherheit feststellen lassen.

Eine specifische und eingreifende fermentative Veränderung erfährt die Milch durch die Einwirkung der sogenannten Kefirpilze, deren eigentümliche, gegenüber der Laktose zur Wirkung kommende Alkohol-Milchsäuregärung bereits mehrfach erwähnt wurde [4]). Außer dem Zucker sollen auch die Eiweißstoffe der Milch durch das Ferment gewisse Veränderungen erfahren, worüber indessen nur ungenügende Untersuchungen vorliegen. Jedenfalls handelt es sich hierbei nicht um eine gewöhnliche Verdauung, denn nach den Befunden von HAMMARSTEN [5]) läßt sich in der gegorenen Flüssigkeit kein Pepton nachweisen.

Während man als Kefir das Getränk bezeichnet, welches seit alter Zeit von den Bergbewohnern des nördlichen Kaukasus durch die in Rede stehende Gärung aus Kuhmilch bereitet wird, versteht man unter Kumys das Produkt derselben Pilzwirkung auf Stutenmilch. Letztere wird von den asiatischen Steppenvölkern, den Kirgisen und Baschkiren, hergestellt und unterscheidet sich vom Kefir wohl nur durch die quantitative, übrigens sehr wechselnde Zusammensetzung.

In diesen kohlensäurereichen Getränken sind etwa 1—2 Proz. freier Milchsäure und 1—3 Proz. Alkohol enthalten. Durch Zusatz von Labenzym entsteht in ihnen, ähnlich wie in der Frauenmilch, eine sehr feinflockige Kaseïngerinnung, welche besonders leicht verdaulich ist. Diesem Umstande scheinen hauptsächlich der Kefir und der Kumys ihre Empfehlung als Nahrungsmittel für Kranke und Kinder zu verdanken [6]).

---

1) EUGLING, a. a. O. Vergl. auch J. KÖNIG, Die menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, Berlin 1893, II, S. 257.

2) Nach J. SEBELIEN soll im Colostrum das Globulin fast in ebenso großer Menge auftreten, wie das Laktalbumin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 179.

3) Vgl. u. anderen R. KRÜGER, Vierteljahresschrift über die Fortschritte der Chemie der Nahrungs- und Genußmittel, Bd. 7, 1892, S. 126.

4) Vgl. Teil I, S. 59 und 90.

5) O. HAMMARSTEN, Jahresb. f. Tierchem., Bd. 16, 1886, S. 163.

6) Ueber die Zusammensetzung und Eigenschaften des Kefirs vergl.

Die käuflichen Kefirkörner sind nach den Untersuchungen von KERN [1]) nicht einheitlicher Natur, sondern ein Gemisch zweier symbiotischer Fermentorganismen, nämlich der in Zoogloeaform vorhandenen, milchsäurebildenden Dispora Caucasica und eines Hefepilzes, des Saccharomyces Kefir.

Will man mit Hilfe der käuflichen Kefirkörner das Getränk herstellen, so kann das Ferment nicht direkt benutzt werden, sondern es bedarf hierzu einer mehrtägigen Vorbereitung, um die Pilze zur Reife zu bringen.

Die lufttrockene Masse wird zu diesem Zweck in lauwarmes Wasser gelegt und abgewaschen. Hierauf digeriert man dieselbe unter öfterem Umschütteln 5—6 Tage lang mit etwa dem zehnfachen Gewicht abgekochter und auf 20° C gehaltener Milch, welche täglich durch Abspülen der Körner mit Wasser vollkommen zu entfernen und hierauf zu erneuern ist. Hat die Milch einen sauren Geruch angenommen, und sind die bis dahin am Boden des Gefäßes liegenden Kefirkörner in die Höhle gestiegen, so ist die Vorbereitung des Fermentes beendet.

Man übergießt nunmehr die durch Abspülen gereinigte Masse nochmals mit nicht zu viel Milch, läßt einen Tag stehen, koliert durch Gaze und gießt etwa je 75 ccm des Filtrats in saubere Champagnerflaschen, welche mit abgekochter und dann gekühlter Milch nahezu gefüllt und schließlich mit Stopfen und Draht gut verschlossen werden. Nach zwei- bis dreitägigem Stehen der Flaschen bei höchstens 15° C ist der Kefir zum Genuß fertig. Die in ihrer Hauptmenge auf dem Gazefilter bleibenden Pilze können zu vielen neuen Ansätzen dienen [2]).

---

besonders H. KRANNHALS, Ueber das kumysähnliche Getränk „Kefir" und über den Kefirpilz, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 35, 1884, S. 18. H. STRUVE, Ueber Kefir, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 17, 1884, S. 1364. Eine Zusammenstellung von Kefiranalysen nebst ausführlichen Litteraturangaben findet sich bei MOISÉE OLSCHANETZKY, Beiträge zur Chemie und Verdaungsfähigkeit des Kefirs, Innaug. Diss., Würzburg 1891.

1) E. KERN, Ueber ein neues Milchferment des Kaukasus, Botanische Zeitung, 1882, Nr. 16. W. BEYERINCK, Kefir, Jahresber. f. Tierchem., Bd. 22, 1892, S. 181. Vgl. hiergegen H. STRUVE, a. a. O.

2) Vgl. hierüber die ausführlichen Angaben von H. RÖTTGER, Kurzes Lehrbuch der Nahrungsmittelchemie, Leipzig 1894, S. 167.

Neunter Abschnitt.

Der Harn.

Der Harn enthält in wäßriger Lösung die Endprodukte des Stoffwechsels, soweit dieselben nicht durch die Lungen und die Haut den Organismus verlassen.

Mit dem Sekret der Nieren wird nämlich die Gesamtheit der disponibel gewordenen anorganischen Salze, fast der gesamte für die Ernährung nicht weiter verwendbare Stickstoff, sowie endlich ein großer Teil des aufgenommenen Wassers aus dem Körper eliminiert.

Die größte Menge des zur Ausscheidung gelangenden Kohlenstoffs dagegen verläßt als Kohlensäure den Organismus durch die Lungen. Nur ein geringer Bruchteil des Kohlenstoffs ist in den organischen Harnbestandteilen sowie in den Darmsekreten zu finden.

Der Rest des nicht durch den Harn abgeführten Wassers verdunstet an der perspirierenden Fläche der Lungen und durch die Haut.

Auf die verschiedenen Ausscheidungswege verteilen sich Kohlenstoff, Stickstoff, Wasser und die anorganischen Salze etwa in folgender Weise, wenn man die mittleren Mengen in Grammen in Betracht zieht, welche der erwachsene Mann unter normalen Verhältnissen bei mäßiger Bewegung in 24 Stunden ausscheidet.

	Nieren	Lunge	Haut	Darmschleimhaut
Wasser [1]	1200—1700	400	600	100
Kohlenstoff	10	270 [3]	2,3 [4]	3
Stickstoff	15,6 [2]	—	Nur bei sehr starkem Schwitzen unwesentliche Mengen	0,9 [5]
Anorganische Salze	26	—		unbestimmte Mengen

Da sich demnach im Harn fast die ganze Stickstoffmenge vorfindet, welche aus dem Zerfall der Eiweißkörper und der albumi-

---

1) Sowohl die Gesamtwasserausscheidung als auch die Verteilung derselben auf Nieren, Lunge und Haut unterliegt je nach den äußeren Umständen so bedeutenden Schwankungen, daß sich kaum ein allgemeines Maß hierfür angeben läßt. Vgl. auch Teil I, S. 319.

2) Vgl. Teil I, S. 280.

3) Dieser Kohlenstoffmenge entsprechen 1000 g Kohlensäure, welche etwa im Mittel nach Pettenkofer und Voit expiriert werden.

4) Vgl. N. Schierbeck, Die Kohlensäure- und Wasserausscheidung der Haut, Du Bois' Arch. 1893, S. 116.

5) Vgl. Teil I, S. 280.

noïden Stoffe sich bildet, so giebt die quantitative Bestimmung des Harnstickstoffs unter Berücksichtigung der geringen Stickstoffmengen, welche mit den Verdauungssekreten in den Darm ergossen werden, einen sicheren Aufschluß über den Verlauf des normalen Eiweißstoffwechsels und über dessen pathologische Abweichungen.

Geht schon hieraus die Wichtigkeit der Harnanalyse für die Physiologie und Pathologie hervor, so wird dieselbe besonders für die letztere von hohem Werte durch die Thatsache, daß bei bestimmten Erkrankungen dem normalen Harn fremde und daher diagnostisch wichtige Stoffe durch die Nieren zur Ausscheidung gelangen.

Die Reaktion des frisch gelassenen, normalen menschlichen Urins sowie desjenigen der Karnivoren ist eine saure, aber nicht infolge der Anwesenheit freier Säuren, sondern durch die Gegenwart saurer Salze.

Der Harn enthält an Säuren besonders Salzsäure, Phosphorsäure und Schwefelsäure, ferner Harnsäure, Hippursäure, Phenacetursäure, einige aromatische Oxysäuren und bisweilen Oxalsäure.

Von basischen Stoffen finden sich dagegen im Harn, abgesehen von einigen organischen, in unwesentlichen Mengen auftretenden Verbindungen dieser Art, Kali, Natron, Kalk, Magnesia und Ammoniak.

Die Ermittelung der sauren und basischen Aequivalente im normalen Harn hat nun ergeben, daß die Menge sämtlicher fixer Basen gerade hinreichen würde, um die beiden vorhandenen stärksten Säuren, nämlich die Schwefelsäure und Salzsäure, zu neutralen Salzen abzusättigen.

Weiter hat sich aus den Ammoniakbestimmungen feststellen lassen, daß die Aequivalente der übrigen, außer der Schwefel- und Salzsäure im Harn vorhandenen Säuren durch das vorhandene Ammoniak abgesättigt werden können, aber nur insoweit, daß saure Ammoniaksalze entstehen. Damit ist indessen nicht gesagt, daß im Harn die fixen Alkalien sämtlich an Salz- und Schwefelsäure und das Ammoniak lediglich an die übrigen Säuren gebunden sei. Die Säuren und Basen verteilen sich vielmehr im Urin, wie in jeder Lösung, ihren Aciditäts- und Massenverhältnissen entsprechend. So herrscht im allgemeinen die Vorstellung, daß die saure Reaktion des normalen Harns durch Monocalcium- und Mononatriumphosphat bedingt sei.

Es hat sich weiter durch Versuche an Menschen und Hunden feststellen lassen, daß auch nach dem Eingeben von Mineralsäuren bis zu einer gewissen Grenze niemals freie Säuren im Harn auftreten. Dagegen findet sich daselbst das Ammoniak unter diesen Umständen stets entsprechend so weit vermehrt, daß die in gesteigerter Menge vorhandenen Säuren, wie unter normalen Verhältnissen, zu sauren Salzen abgesättigt sind [1]). Weiter ist der Gehalt des Urins an Harnstoff hiernach gerade um so viel vermindert, als sich aus dem Stickstoff des vermehrten Ammoniakquantums Harnstoff hätte bilden können. Ja durch weitere Steigerung der Säuregaben kann

1) F. Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 7, 1877, S. 148. Coranda, Ueber das Verhalten des Ammoniaks im menschlichen Organismus, ebendas., Bd. 12, 1880, S. 76. Vgl. auch C. Gaehtgens, Ueber Ammoniakausscheidung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 36.

man es dahin bringen, daß bei weitem der größte Teil des Harnstoffes im Urin verschwindet und der Stickstoff im wesentlichen in der Form von Ammoniak zur Ausscheidung gelangt.

Umgekehrt haben zahlreiche Beobachtungen gelehrt, daß durch die vermehrte Zufuhr von fixen Alkalien, z. B. von Natriumbikarbonat, die Menge der Ammoniaksalze des normalen Harns allmählich abnimmt und durch äquivalente Menge Harnstoff ersetzt wird. Durch diese Maßnahmen kann man das Ammoniak des normalen Harns fast vollkommen durch die entsprechende Menge Harnstoff substituieren [1]).

Aus den angeführten Thatsachen läßt sich folgern, daß die Ammoniakmengen im normalen Harn des Menschen und des Hundes einer regulierenden Einrichtung ihr Auftreten verdanken. Und zwar besteht diese Regulation offenbar darin, daß die in den Geweben entstehenden Säuren, falls zu ihrer Absättigung die mit der Nahrung aufgenommenen fixen Basen nicht genügen, an Ammoniak gebunden werden, welches dann nicht als Harnstoff, wie bei genügender Zufuhr von Alkalien, sondern in der Form von sauren Ammoniaksalzen zur Ausscheidung gelangt. Durch diese Einrichtung wird ersichtlich die Alkalescenz der Säftemasse dem Einflusse der wechselnden Ernährungsverhältnisse und des Stoffwechsels entzogen und somit konstant erhalten.

Wie jede regulierende Funktion, so hat natürlich auch dieser Mechanismus der vikariierenden Säurebindung in den Geweben durch Ammoniak eine Grenze. Wird der Darm mit verdünnten Mineralsäuren, namentlich durch wiederholte Gaben, überschwemmt, so können dieselben im Organismus nicht mehr gebunden werden. Indem die normale Alkalescenz der Säftemasse schwindet und freie Säuren im Harn nachweisbar werden, gehen die betreffenden Individuen unter dem Bilde der Säurevergiftung [2]) — Absinken der Eigentemperatur, Dyspnoë und Somnolenz — im Kollaps zu Grunde. Nur durch schleunige subkutane Zufuhr von Natriumkarbonat tritt in diesem Zustande wieder Erholung ein. Das Schwinden der Blutalkalescenz läßt sich bei den vergifteten Tieren durch die beträchtliche Abnahme der Kohlensäure des Blutes deutlich feststellen. Das letztere ist infolge der Absättigung seiner fixen Alkalien durch die Mineralsäuren nicht mehr imstande, die Kohlensäure chemisch zu binden, welche somit vom Blute nur noch in geringer Menge absorbiert werden kann. Hierdurch wird ersichtlich eine Stauung der Kohlensäure in den Geweben herbeigeführt, welche mit der Erstickung endigen muß.

Im Gegensatz zum Menschen und zum Hunde sind die Pflanzenfresser schon gegen geringe Gaben von freien Mineralsäuren sehr empfindlich. Sie sterben hiernach sehr leicht an Säurevergiftung. Bei ihnen findet also die dem Organismus des Menschen und der

---

1) Salkowski und J. Munk, Ueber die Beziehungen der Reaktion des Harns zu seinem Gehalt an Ammoniaksalzen, Virchow's Arch., Bd. 71, 1877, S. 500—509. E. Hallervorden, Ueber das Verhalten des Ammoniaks im Organismus und seine Beziehungen zur Harnstoffbildung, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 10, 1879, S. 124. J. Munk, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 45.

2) F. Walter, a. a. O. Vgl. auch O. Schmiedeberg, Grundriß der Arzneimittellehre, 1888, S. 215.

Karnivoren eigene Regulierung der Blutalkalescenz durch das vikariierende Auftreten von Ammoniak in den Geweben nur innerhalb enger Grenzen statt. Diese Funktion hat sich offenbar bei ihnen durch Uebung nicht in ausgedehnter Weise entwickeln können, weil den Herbivoren mit der Nahrung basische Stoffe stets in bedeutendem Ueberschuß zugeführt werden. Ammoniaksalze finden sich denn auch im normalen Harn der Pflanzenfresser gar nicht oder nur in minimalen Mengen. Selbst nach der Verfütterung von Ammoniumchlorid neben Kartoffeln an Kaninchen wird regelmäßig der größte Teil des Salzes in den Geweben zersetzt, indem sich durch Wechselwirkung mit dem Alkali der Säfte einerseits Chlornatrium und andererseits Ammoniumkarbonat bildet, welch letzteres dann als Harnstoff im Urin erscheint [1]).

Um auf die saure Reaktion des Harns vom Menschen und den Karnivoren zurückzukommen, so ist dieselbe nach den obigen Ausführungen, abgesehen von der übermäßigen künstlichen Säurezufuhr, unter allen Umständen in gewissen Schranken gehalten.

Dagegen kann eine Abstumpfung dieser sauren Reaktion unter gewissen Ernährungsverhältnissen erfolgen, so daß der Urin neutral oder selbst deutlich alkalisch wird.

Wie bereits angedeutet wurde, ist der Gehalt der Säftemasse an fixen Alkalien zu jeder Zeit ein ganz bestimmter und durchaus konstant bleibender. Dies wird einerseits dadurch erreicht, daß der Organismus, um einer Verarmung der Säftemasse an fixem Alkali durch das Auftreten von Säuren zu begegnen, je nach Bedürfnis in den Geweben Ammoniak entstehen läßt. Andererseits aber wird nun auch, sobald ein Ueberschuß an fixem Alkali aus dem Darm zur Resorption gelangt, dasselbe sogleich in den Harn befördert.

Nur deshalb ist der normale, in der Regel ammoniakfreie Urin der Pflanzenfresser stets alkalisch. Zwar finden sich in den vegetabilischen Futtermitteln dieser Tiere nicht direkt basische Stoffe, dagegen sind darin reichlich pflanzensaure Kalisalze enthalten, welche nach der Resorption schnell zu Kaliumkarbonat oxydiert werden.

Führt man künstlich den Herbivoren animale Nahrung zu oder läßt sie hungern, so entleeren sie bald einen sauren, nunmehr auch ein entsprechendes Quantum von Ammoniak enthaltenden Harn. Die alkalische Reaktion des Urins bei den Pflanzenfressern ist demnach keineswegs in ihrer Konstitution begründet, sondern lediglich durch ihre gewöhnliche Ernährungsweise bedingt.

Ebenso wie die Herbivoren, so secerniert auch der Mensch und die Karnivoren einen neutralen und selbst deutlich alkalischen Urin nach der Einnahme von etwas Natriumbikarbonat. Dieselbe Erscheinung des alkalischen Urins tritt ein, wenn die menschliche Nahrung vorwiegend aus Gemüse und Kartoffeln besteht, welche reich sind an apfelsaurem Kali. Daß dagegen die einseitige Ernährung mit Brot nicht den gleichen Effekt erzielen kann, wird daraus verständlich, daß die Cerealien keine pflanzensauren Salze ent-

---

1) E. Salkowski, Ueber den Vorgang der Harnstoffbildung im Tierkörper und den Einfluß der Ammoniaksalze auf denselben, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 26. J. Munk, Ueber das Verhalten des Salmiak im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 29. Hier findet sich auch die übrige Litteratur.

halten, dagegen viel schwefelreiches Eiweiß, welches in den Geweben bei der Oxydation Schwefelsäure liefert. BUNGE [1]) fand den Harn eines jungen Mannes, welcher einige Tage lediglich mit Brot, und hierauf ausschließlich mit Rindfleisch ernährt wurde, unter beiden Ernährungsverhältnissen etwa gleich sauer.

Eine alkalische Reaktion des menschlichen Harns, welche durch fixes Alkali hervorgerufen wird, ist demnach meist auf eine abnorme Ernährungsweise zurückzuführen.

Indessen kommt noch ein anderes Moment für diese Erscheinung in Betracht. Bei der Einführung von Speisen in den Magen wird von den Epithelien der Magenschleimhaut freie Salzsäure produziert. Da diese aus dem Kochsalz, einer neutral reagierenden Verbindung, gebildet wird, muß zugleich auch basisches Natriumkarbonat entstehen, welches ins Blut zurückwandert und die Alkalescenz desselben vermehren würde, falls nicht sogleich eine entsprechende Menge Alkali in den Harn befördert würde. Deshalb ist auch unter normalen Ernährungsverhältnissen der im Beginn der Magenverdauung aus dem Ureter entströmende Harn neutral oder sogar alkalisch, während die gesamte nach einer Mahlzeit aus der Blase entleerte Harnportion mindestens doch einen geringeren Aciditätsgrad als in der Norm aufweist, aber auch nicht selten annähernd neutral oder sogar alkalisch gefunden wird [2]).

Die alkalische Reaktion des menschlichen Harns durch fixes Alkali besitzt demnach keinerlei pathologische Bedeutung, wenn man von den seltenen Beobachtungen absieht, wo die Resorption alkalischer Transsudate oder alkalischer Blutsalze nach Blutergüssen in den Darm oder endlich der Verlust von Salzsäure nach anhaltendem Erbrechen in leicht erklärlicher Weise eine alkalische Harnreaktion zur Folge hatte [3]).

Anders dagegen ist eine Alkalescenz des frischgelassenen Harns aufzufassen, welche durch die Gegenwart von Ammoniumkarbonat hervorgerufen wird. Diese ist stets das Symptom einer komplizierten Cystitis. Letztere bedingt an und für sich durchaus noch keinen alkalischen Urin. Gelangen dagegen durch unvorsichtiges Katheterisieren oder von der erkrankten Harnröhre aus gewisse Bakterien in die Blase, so können diese daselbst, namentlich bei zufällig vorhandener Urinstauung, eine eigentümliche Veränderung des Harns bewirken, infolge deren der Harnstoff durch Hydratation allmählich in Ammoniumkarbonat übergeht. Sobald dieses im Ueberschuß vorhanden ist, wirkt es stark reizend auf die Schleimhaut, Blennorrhöe und selbst Gangrän derselben hervorrufend. Dieser Prozeß kann sich endlich auch auf die übrigen Harnwege bis ins Nierenbecken

---

1) G. BUNGE, Lehrbuch der physiol. Chem., 1894, S. 327.

2) Vgl. G. STICKER u. C. HÜBNER, Ueber Wechselbeziehungen zwischen Sekreten und Exkreten des Organismus, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 12, 1887, S. 114. Vgl. auch O. T. RINGSTEDT, Studien über die Acidität des Menschenharns unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Refer. in dem Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 20, 1890, S. 196.

3) Vgl. hierüber QUINCKE, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 7, 1884, Suppl. S. 22. G. STICKER u. C. HÜBNER, a. a. O. Vgl. ferner E. SCHOUMOW-SIMANOWSKY, Ueber den Magensaft und das Pepsin bei Hunden, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 33, 1895, S. 336.

fortpflanzen. Die in Rede stehende Veränderung des Urins wird als Harnfäulnis oder ammoniakalische Harngärung bezeichnet.

Dieselbe erleidet früher oder später jeder Harn, wenn man ihn an der Luft stehen läßt, da die specifischen Fermentorganismen der Harnstoffzersetzung, namentlich der Micrococcus und das Bacterium ureae, weit verbreitet sind. Man hat eine ganze Reihe derartiger Mikroben beschrieben [1]). Daß einige von ihnen ein intracellular wirkendes Enzym beherbergen, welches, in Wasser gelöst, die Umsetzung des Harnstoffes zu Ammoniumkarbonat auch nach der Abtötung der fermentativen Zellen bewirkt, wurde schon früher (vgl. Teil I, S. 76—77) besprochen. Begünstigt wird der Eintritt der alkalischen Gärung des Harns besonders durch Erwärmung desselben auf Körpertemperatur, durch Abstumpfung der sauren Reaktion mittels Soda, durch Verdünnung mit Wasser, sowie durch Zusatz von etwas Albumose- oder Eiweißlösung.

Ob die alkalische Reaktion eines Harns durch ammoniakalische Harngärung oder durch fixes Alkali bedingt ist, läßt sich leicht dadurch entscheiden, daß ein rotes Lakmuspapier, in den Harn getaucht, beim Trocknen wieder rot wird, falls das flüchtige Ammoniumkarbonat seine Farbenwandlung in Blau bedingt hatte. Außerdem entweichen nur aus dem gärenden Harn Dämpfe von Ammoniumkarbonat, welche ein mit Quecksilberoxydulnitrat getränktes Filtrierpapier schwarz färben und um einen mit Salzsäure befeuchteten Glasstab die Bildung von Salmiaknebeln veranlassen. Endlich finden sich nur im Bodensatz des gärenden Harns reichlich Krystalle von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia sowie von harnsaurem Ammoniak, wie bald erörtert werden soll.

Um die Acidität verschiedener Harne zu vergleichen, ist das direkte Titrieren bestimmter Volumina mit $^1/_{10}$-Normalnatronlauge nach der Färbung mit Lakmus nicht ausführbar, weil dieser Indikator bei gleichzeitiger Gegenwart von einfach- und zweifachsauren Phosphaten keinen distinkten Farbenwandel zeigt. Weiter kommt man schon, wenn man zu diesem Zweck Phenolphtaleïn benutzt, nachdem man den Harn zur Verminderung seiner Eigenfärbung mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt hat [2]). Die immerhin störende Einwirkung der Phosphate läßt sich übrigens mit Leichtigkeit ausschalten.

Um dies zu erreichen, macht man z. B. 50 ccm Harn durch Zusatz von 25 ccm $^1/_{10}$-Normalnatronlauge stark alkalisch, erhitzt zum

1) Vgl. v. Jaksch, Studien über den Harnstoffpilz, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 395. Hier findet sich die ältere Litteratur. A. Landureau, Compt. rend., Bd. 99, 1884, S. 877. Leube und Graser, Ueber die ammoniakalische Harngärung, Virchow's Arch., Bd. 100, 1885, S. 555. Warrington, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 21, 1888, Refer. S. 739.

2) Von E. Freund und G. Toepfer sind zu demselben Zweck noch einige andere Farbstoffe, besonders alizarinsulfonsaures Natrium empfohlen worden (vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 84 sowie Bd. 20, 1895, S. 455). Doch soll nach Lieblein auch dieser Farbstoff im Harn keineswegs einen scharfen Farbenwandel erkennen lassen (vgl. V. Lieblein, Ueber die Bestimmung der Acidität des Harns, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 81 sowie Bd. 21, 1896, S. 97).

Sieden[1]), setzt 25 ccm Bariumchloridlösung von genügender Konzentration hinzu, um alle Phosphorsäure auszufällen, filtriert nach dem Umschütteln durch ein trockenes Filter genau 50 ccm Flüssigkeit (gleich 25 ccm Harn) ab, färbt dieselbe mit Phenolphtaleïn und titriert mit $^1/_{10}$-Normalschwefelsäure bis zum Eintritt der neutralen Reaktion. Je weniger Schwefelsäure hierzu verbraucht wird, um so saurer war der ursprüngliche Harn.

Dieses Verfahren, stets unter denselben Bedingungen ausgeführt, liefert für vergleichende Zwecke, auf welche es bei der Aciditätsbestimmung von Harnen wohl lediglich ankommt, durchaus genügende und brauchbare Resultate.

Neuerdings hat endlich Lieblein[2]) vorgeschlagen, anstatt der Acidität eines Harnes die Phosphorsäure zu bestimmen, welche in demselben als zweifach-saures Phosphat enthalten ist, indem er diese Phosphorsäure als das wirkliche Maß für die Harnacidität betrachtet. Ob diese Behauptung unter allen Umständen gerechtfertigt ist, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Außerdem aber erscheint die Bestimmung der zweifach-sauren Phosphate nach Freund[3]) viel zu kompliziert, als daß sie ohne weiteres empfohlen werden könnte.

Die Bildung des Harns geschieht durch eine specifische Thätigkeit der Nierenepithelien, welche aus dem Blute, bezw. der Lymphe diejenigen Substanzen sammeln, welche die normale Zusammensetzung der Säfte zu stören drohen, um diese Stoffe dann in gelöstem Zustande in die Harnkanälchen zu befördern.

So sahen wir, daß jede in den Säften überschüssige Menge von Natriumkarbonat sofort von den Nieren aufgenommen und in den Harn befördert wird. Dasselbe geschieht mit dem überschüssigen Kochsalz und Dinatriumphosphat, während die Endprodukte des Stoffwechsels, also besonders der Harnstoff, die anorganischen Ammoniaksalze und die Harnsäure fortwährend möglichst vollkommen eliminiert werden.

Weniger leicht ist das Konstantbleiben der Blutalkalescenz zu erklären in den Fällen, wo die aufgenommenen fixen Alkalien, wie in der Regel beim Menschen und den Karnivoren, nicht hinreichen, um die sauren Harnbestandteile völlig abzusättigen, wo also ein saurer Harn aus dem alkalischen Blute sich bildet.

Denn die sauren Salze des Harns können in dem alkalischen Blute unmöglich vorhanden sein. Sie müssen sich vielmehr erst in den Nieren bilden, wobei naturgemäß zugleich alkalische Verbindungen entstehen, welche in das Blut zurückbefördert werden. Hierbei wird vielleicht die Kohlensäure eine Rolle spielen. Wirkt dieselbe z. B. auf das alkalische Dinatriumphosphat, so kann aus demselben neben dem sauren Mononatriumphosphat das alkalische Mononatriumkarbonat hervorgehen:

$$\mathrm{CO}\begin{matrix}\mathrm{OH}\\\mathrm{OH}\end{matrix} + \mathrm{PO}\begin{matrix}\mathrm{ONa}\\\mathrm{ONa}\\\mathrm{OH}\end{matrix} = \mathrm{PO}\begin{matrix}\mathrm{ONa}\\\mathrm{OH}\\\mathrm{OH}\end{matrix} + \mathrm{CO}\begin{matrix}\mathrm{ONa}\\\mathrm{OH}\end{matrix}.$$

---

1) Vgl. E. Voit, Die Aciditätsbestimmungen in tierischen Flüssigkeiten, Sitzungsber. der Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München, Bd. 6, 1890, S. 1—2.

2) V. Lieblein, a. a. O. S. 64 u. ff.

3) Freund, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1892, S. 689.

Wird das erstere an den Harn, das letztere dagegen an das Blut abgegeben, so ist die Säftemasse von überschüssiger Phosphorsäure befreit, ohne daß die Alkalescenz der Säftemasse abgenommen hätte.

Durch aktive Zellthätigkeit scheint auch der größte Teil des Harnwassers aus den MALPIGHI'schen Gefäßknäulen in die BOWMAN-schen Kapseln überzutreten, um so ebenfalls in das System der Harnkanälchen zu gelangen.

Die Durchsichtigkeit des sauren Harns ist unmittelbar nach seiner Entleerung anscheinend eine vollkommene. Läßt man ihn aber stehen, so bildet sich ein leichtes Wölkchen (Nubecula), das sich allmählich zu Boden senkt. Die mikroskopische Untersuchung der abfiltrierten Trübung zeigt, daß sie aus geformten Elementen besteht. Man findet darin die verschiedenen Epithelien der Harnwege, namentlich des Nierenbeckens, der Ureteren und der Harnblase, sowie vereinzelte runde, stark granulierte Schleimkörperchen. Diesen zelligen Elementen mischen sich bei längerem Stehen häufig braune Harnsäurekrystalle bei, indem bei Zimmertemperatur das saure Natriumurat des Harns unter Abscheidung von Harnsäure sein Natron an das gleichfalls vorhandene Mononatriumphosphat abgiebt, so daß aus letzterem Dinatriumphosphat entsteht [1]).

Alle übrigen organischen Sedimente, namentlich Eiter- und Blutkörperchen sowie die schlauchförmigen Abgüsse der Harnkanälchen, die sogenannten Harncylinder, sind pathologisch.

In der Kälte, namentlich bei 0° C stehen gelassen, wird ein genügend saurer Harn in seiner ganzen Menge allmählich trüb, indem sich aus ihm ein lehmgelbes bis lebhaft rosenrotes amorphes Pulver (Sedimentum lateritium oder Ziegelmehlsediment) abscheidet.

Der Niederschlag besteht im wesentlichen aus saurem harnsaurem Natron, dem sich wohl auch das entsprechende Kali-, Kalk- und Magnesiasalz beimischen. Die Färbung beruht auf der Eigenschaft der Urate, gewisse Farbstoffe des Harns mit niederzureißen.

Das Sedimentum lateritium entsteht, weil das saure harnsaure Natron in kaltem Wasser viel schwerer löslich ist als bei Körpertemperatur. Ist daher der Harn an diesem Salze relativ reich, so genügt oft schon seine Abkühlung auf Zimmertemperatur, namentlich im Winter, um die Uratausscheidung langsam erfolgen zu lassen.

Durch künstlichen Zusatz einer Lösung von neutralem harnsaurem Natron zu saurem Harn gelingt es leicht, die sauren Urate desselben soweit zu vermehren, daß sich die Flüssigkeit schon bei ihrer Abkühlung durch Hineinstellen in kaltes Wasser momentan lehmartig trübt, um beim Erwärmen schnell wieder Aufhellung zu erfahren.

Es ist somit verständlich, daß in einem sauren Harn um so leichter ein Sedimentum lateritium auftreten wird, je konzentrierter er ist. Dementsprechend beobachtet man es namentlich nach starken Wasserverlusten durch Schwitzen (im Fieber) und nach profusen Diarrhöen, ohne daß dieses Sediment an und für sich eine pathologische Bedeutung hätte.

Das neutrale harnsaure Natron ist im Wasser bei jeder Temperatur viel leichter löslich als das saure Salz. Daher erscheint das Sedimentum lateritium nie im neutralen oder alkalischen Harn, auch

1) Vgl. C. VOIT und HOFMANN, Ueber das Zustandekommen der Harnsäuresedimente, Sitzungsber. d. Bayr. Akad., 1867, II, S. 279.

wenn derselbe in Eiswasser gestellt wird. Neutralisiert man z. B. einen sauren Harn annähernd mit wenig Natronlauge, so daß er nur noch schwach saure Reaktion besitzt, so bleibt derselbe beim Abkühlen auf 0° völlig klar, bildet aber bei dieser Temperatur momentan ein Sedimentum lateritium, wenn man nun tropfenweise Essigsäure hinzufügt und dadurch das neutrale Natriumurat in das saure Salz überführt.

Der Nachweis eines Uratsediments geschieht sehr einfach durch gelindes Erwärmen des Harns, wobei der Niederschlag leicht und vollkommen in Lösung geht.

Jeder alkalische Harn ist stets mehr oder weniger getrübt. Die Fällung setzt sich größtenteils zu Boden, bildet aber unter Umständen auch an der Oberfläche eine dünne, bisweilen irisierende Schicht. Diese Trübung des alkalischen Harns besteht in jedem Falle aus amorphem, gallertigem neutralem Calciumphosphat, welches auch aus jedem sauren Harn ausfällt, wenn man denselben künstlich alkalisch macht.

Ferner wird meist auch Calciumkarbonat gefunden. Dieses bildet ein sandiges Pulver, welches mikroskopisch als hantelförmige Aggregate oder als größere, konzentrisch geschichtete Kugeln erscheint.

In einem Harn, dessen Alkalescenz durch die alkalische Harngärung bedingt ist, findet man ferner neben diesen beiden Kalksalzen regelmäßig und reichlich auch phosphorsaure Ammoniak-Magnesia (Tripelphosphat), in der Form größerer prismatischer Krystalle des rhombischen Systems, welche oft die sogenannte Sargdeckelform zeigen. Ferner enthält ein solcher in Gärung befindlicher Urin häufig das verhältnismäßig schwer lösliche harnsaure Ammoniak in der Form gelber Kugeln, die gern Stechapfelform annehmen.

Der durch ammoniakalische Gärung alkalische Harn ist somit bedeutend trüber als jener frisch gelassene Harn, dessen Alkalescenz lediglich durch fixe Alkalien bedingt wird. Daß sich in letzterem weder phosphorsaure Ammoniak-Magnesia, noch harnsaures Ammoniak bilden können, wird aus dem früher erörterten Fehlen fast aller Ammoniaksalze verständlich.

Als seltenes Harnsediment soll hier endlich noch der oxalsaure Kalk erwähnt werden.

Dieser findet sich vorwiegend bei alkalischer Reaktion, gleichviel wodurch sie veranlaßt wird, gelangt aber auch aus saurem Harn bei dessen Abkühlung mit dem Sedimentum lateritium zur Ausscheidung. Das Kalkoxalat bildet stark lichtbrechende, in Essigsäure unlösliche Krystalle, (Quadratoktaëder), welche meist eine sogenannte Briefcouvertform zeigen. Aber auch sphäroïde Sanduhrformen werden beobachtet [1]).

Das specifische Gewicht des Harns wird in der Regel auf 1 Liter bezogen. Unter normalen Verhältnissen, je nach der Flüssigkeitsaufnahme, schwankt dasselbe beim Menschen zwischen 1002 und 1020, meist nur zwischen 1017 und 1020, selten werden nach starkem Schwitzen höhere Werte gefunden. Auch unter pathologischen Ver-

1) Beschreibung und Abbildungen dieser Oxalatkrystalle finden sich besonders bei Fürbinger, Bemerkungen über die Erscheinungsform der oxalsauren Krystalle im Harnsediment, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 16, 1875, S. 519—526.

hältnissen ändern sich diese Zahlen kaum, nur der Diabetes macht eine Ausnahme. Bei dieser Krankheit kann das specifische Gewicht bis auf 1040 ansteigen. Die Bestimmung des specifischen Gewichts geschieht praktisch lediglich durch das Aräometer (Urometer). Die Zahlen sind hier auf 2 Spindeln (1000—1020 u. 1020—1040) verteilt und bis auf die 4. Decimale bestimmbar. Der Harn muß vorher stets auf 15° C gebracht werden.

Die Farbe des normalen Harns ist ein mehr oder weniger gesättigtes Gelb. Diese Färbung geht in ihrer Intensität unter physiologischen Verhältnissen stets Hand in Hand mit dem specifischen Gewicht. Sehr dunkle Harne werden als „hochgestellte“ bezeichnet. Unter pathologischen Verhältnissen dagegen braucht die Färbung mit dem specifischen Gewicht nicht gleichen Schritt zu halten. So sind diabetische Harne regelmäßig blaß und besitzen dennoch ein sehr hohes specifisches Gewicht. Auffallend hochgestellte Harne ohne entsprechende Vermehrung des specifischen Gewichts werden dagegen im Fieber und bei manchen Leberkrankheiten beobachtet. Hier handelt es sich also um eine einseitige Vermehrung des Harnfarbstoffs. Gelbgrüne bis gelbbraune Färbung zeigt der Harn beim Ikterus, während eine mehr oder weniger braunrote Farbe auf die Anwesenheit von Blutfarbstoff hindeutet.

Die normale Harnmenge beträgt für den Erwachsenen 1200 — 1700 ccm in 24 Stunden, das heißt pro Kilo in einer Stunde annähernd etwa 1 ccm. Säuglinge dagegen entleeren, auf 1 Kilo berechnet, etwa 4mal soviel Harn als der Erwachsene. Während des Schlafes vermindert sich die Harnproduktion erheblich. In dem Harnwasser befinden sich etwa 60 g (3,5—4,0 Proz.) fester Stoffe gelöst, von denen 26 g anorganischer und 34 g organischer Natur sind.

Die 24-stündige Harnmenge kann indessen unter gleichzeitiger Verminderung des specifischen Gewichts durch abnorm gesteigerte Wasseraufnahme bedeutend vermehrt werden (Urina potus) [1]). Umgekehrt beobachtet man eine verminderte Harnmenge unter gleichzeitiger Erhöhung des specifischen Gewichts nach verminderter Flüssigkeitsaufnahme sowie nach starkem Schwitzen.

Durch Tierversuche und Beobachtungen am Menschen ist indessen festgestellt, daß die Menge des Harnwassers zunimmt, nicht nur mit dem Wasserreichtum des Blutes, sondern auch mit der vermehrten Geschwindigkeit des Blutstromes in den Nierenarterien [2]), welche sehr häufig, aber durchaus nicht immer mit einem gesteigerten Blutdruck parallel geht. Auf diese beiden Faktoren lassen sich, abgesehen von der direkten Reizung der harnabsondernden Epithelien, alle Erscheinungen der abnorm vermehrten Harnmenge zurückführen.

Eine andauernde pathologische Vermehrung der Harnmenge (Polyurie) findet man beim Diabetes mellitus und insipidus sowie beim

1) Vergl. C. Westphal, Virchow's Arch., Bd. 18, 1860, S. 509. R. Ferber, Arch. f. Heilkunde, 1860, I, S. 244. F. Falck, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 12, 1876, S. 405.

2) Vgl. R. Heidenhain in Hermann's Handbuch d. Physiol., Bd. 5, 1880, S. 309. Paneth, Ueber den Einfluß venöser Stauung auf die Menge des Harns, Pflüger's Arch., Bd. 39, 1886, S. 515. H. Senator u. J. Munk, Ueber den Einfluß venöser Stauung auf den Harn, Med. Centralbl. 1887, S. 33. J. Munk, Virchow's Arch., Bd. 107, 1887, S. 291.

Beginn der Schrumpfniere und verschiedenen centralen Neurosen, während Oligurie im Beginn der akuten Nephritis, bei Stauungen im venösen System sowie bei der Cholera zu beobachten ist. Bei letzterer Erkrankung kann sich die Oligurie bis zur Anurie steigern.

Ist die Abscheidung der specifischen Harnbestandteile andauernd eine ungenügende, wobei nicht notwendigerweise Anurie zu herrschen braucht, so erfolgt schließlich Urämie, das heißt die Ansammlung von Harnbestandteilen im Blut mit ihren deletären Folgen [1].

Der mit dem Harn zur Ausscheidung gelangende Stickstoff ist daselbst vorwiegend in zwei organischen Verbindungen enthalten.

Bei den Säugetieren, Amphibien [2]) und Fischen [3]) sowie bei den Lamellibranchiaten [4]) findet sich als Hauptendprodukt des Stickstoffumsatzes Harnstoff, während bei den Vögeln [5]) und Reptilien sowie bei den Landschnecken und Arthropoden [6]) die Harnsäure quantitativ alle übrigen sticktoffhaltigen Harnbestandteile bei weitem übertrifft.

---

1) Am Zustandekommen der Urämie sind wahrscheinlich mehr oder weniger sämtliche normale Harnbestandteile beteiligt. Vgl. hierüber Leube, Die Urämie, bei Salkowski u. Leube, Die Lehre vom Harn, Berlin 1882, S. 323, wo sich eine historische Uebersicht der älteren Vorstellungen findet. Von manchen Autoren werden noch besondere hypothetische „Harngifte" oder aber Umwandlungsprodukte der normalen Harnbestandteile für die urämischen Erscheinungen in Anspruch genommen. Doch liegen für derartige Annahmen zur Zeit keinerlei beachtenswerte Thatsachen vor. Vgl. hierüber Feltz u. Ritter, Compt. rend., Bd. 102, 1886, S. 880, sowie namentlich M. Stadthagen, Ueber das Harngift, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 15, 1888, S. 383. Hier ist die ältere Litteratur eingehend besprochen. Von neueren, in ihren Resultaten vielfach voneinander abweichenden Arbeiten sind zu erwähnen: F. Falk, Ueber Allgemeinerscheinungen bei gestörter Harnabscheidung, Berliner klin. Wochenschr., 1888, No. 13 u. 14. R. von Jaksch, Deutsche med. Wochenschr., 1888, No. 40 u. 41. A. Hirschler, Experimental-Untersuchungen zur urämischen Diarrhöe, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 21, 1891, S. 449. R. v. Limbeck, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 30, 1892, S. 180. R. Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 33. Weitere Arbeiten, namentl. französischer Autoren, finden sich bei Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen, Stuttgart 1893, S. 728.

2) E. Nebelthau, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 129.

3) D. Rywosch, Allgemeines über den Tierharn, Wiener medix. Wochenschrift 1893, No. 47 u. 48, Sep. S. 1.

4) Letellier, Die Urinfunktion bei den acephalen Mollusken etc., Compt. rend., Bd. 112, 1891, S. 56.

5) Im Guano, den Exkrementen von Seevögeln, findet sich allerdings neben der Harnsäure viel Guanin. Indessen stammt letzteres wohl aus der Nahrung dieser Vögel (Herter, Hoppe-Seyler's med.-chem. Untersuch., Heft 4, 1871, S. 584). Die ihnen zur Speise dienenden Fische enthalten nämlich in ihren Schuppen reichlich Krystalle von Guanin. C. Voit, Zeitschr. f. wissensch. Zool., Bd. 15, 1865, S. 515. W. Kühne u. H. Sewall, Unters. aus d. physiol. Inst. zu Heidelberg, Bd. 3, 1880, S. 221. W. Krukenberg u. A. Ewald, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 1, 1883, S. 154.

6) Rywosch, a. a. O., S. 2.

Nur bei einigen niederen Tierklassen, nämlich bei den Spinnen [1]) und einigen Anneliden [2]) ist die Harnsäure durch das ihr nahe verwandte Guanin vertreten [3]).

Diese scheinbar tiefgreifende Differenz in der Art des Stoffwechsels bei den verschiedenen Tierklassen ist dem Verständnis erheblich näher gerückt, seitdem wir wissen, daß sowohl die Hauptmenge des Harnstoffs im Harn der Säuger, als auch diejenige der Harnsäure im Urin der Vögel erst einer sekundären, in der Leber sich vollziehenden Synthese ihre Entstehung verdankt.

Nach unseren früheren Ausführungen (vergl. Teil I, S. 254—257) scheint bei allen Tieren der Hauptanteil des Eiweißstickstoffs die Organe in der Form von Ammoniumlaktat zu verlassen, welches fortwährend in geringen Mengen der Leber zugeführt wird, um hier zu Ammoniumkarbonat verbrannt zu werden. Aus dem letzteren bildet sich dann durch einen synthetischen Prozeß in den Leberzellen der Säuger, Amphibien und Fische Harnstoff, bei den Vögeln und Reptilien dagegen Harnsäure. Demnach würde der Stoffwechel der verschiedenen Tierklassen lediglich in Bezug auf die letzte Umformung der bis dahin gleichen stickstoffhaltigen Umsetzungsprodukte voneinander abweichen.

Die Bildung des Harnstoffs aus dem Ammoniumkarbonat beruht offenbar auf einer einfachen Wasserentziehung, welche successive zu erfolgen scheint, so daß intermediär karbaminsaures Ammoniak auftritt. Letzteres hat wenigstens Drechsel [4]) in sehr geringen Mengen im Blute nachgewiesen:

$$CO{O.NH_4 \atop O.NH_4} - H_2O = CO{NH_2 \atop O.NH_4}$$

$$CO{NH_2 \atop O.NH_4} - H_2O = CO{NH_2 \atop NH_2}.$$

Weniger einfach liegt die Frage nach der Entstehung der Harnsäure. Aus Harnstoff oder Ammoniumkarbonat allein kann die Harnsäure nicht hervorgehen. Es muß vielmehr noch ein kohlenstoffhaltiger Atomkomplex in das zu bildende Harnsäuremolekül eintreten. Wahrscheinlich spielt das milchsaure Ammoniak hierbei eine Rolle (vgl.

---

1) F. Will u. v. Gorup-Besanez, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 69, 1849, S. 117. Vergl. auch C. Weinland, Ueber das Vorkommen von Guanin in den Exkrementen der Kreuzspinne, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 7, 1889, S. 390.

2) Vgl. Th. Schaeppi, Das Chloragogen von Ophelia radiata, Jenaische Zeitschr. f. Naturwissenschaft, N. F. Bd. 21, 1894, S. 285 u. ff.

3) Ueber das wechselnde Verkommen von Guanin in den Exkreten von Helix pomatia vergl. A. Ewald u. W. Krukenberg, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 1, 1883, Anmerk. S. 154 u. 155.

4) E. Drechsel, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 15, 1875, S. 417; Bd. 16, 1877, S. 169 und 180; Bd. 22, 1880, S. 476. Dieser Nachweis von Karbaminsäure im Blute wird indessen von anderer Seite nicht als vollgültig angesehen. Vergl. F. Hofmeister, Ueber den Nachweis der Karbaminsäure in tierischen Flüssigkeiten, Pflüger's Arch., Bd. 12, 1876, S. 337. Vergl. auch J. Abel u. Drechsel, Ueber ein neues Vorkommen der Karbaminsäure, Du Bois' Arch., 1891, S. 236 sowie Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 31, 1892, S. 15.

Teil I, S. 255). Auch das Glykokoll mag zur Harnsäuresynthese unter Umständen in Beziehung stehen, ähnlich wie dies bei der Entstehung der Hippursäure (vergl. Teil I, S. 15) der Fall ist. Schmilzt man nämlich Glykokoll mit Harnstoff zusammen, so entsteht in der That regelmäßig Harnsäure. Doch wissen wir nichts Bestimmtes über diese zweite Komponente, welche zur Entstehung der Harnsäure im Organismus der Vögel und Reptilien notwendig ist. Daß diese Synthese aber daselbst, und zwar in der Leber, stattfindet, ergiebt sich aus folgenden Thatsachen:

Es ist lange bekannt, daß harnsaure Salze, einem Säugetier eingegeben, nicht im Harn desselben wieder erscheinen, sondern im Organismus verschwinden. Der gesamte Stickstoff der resorbierten Harnsäure findet sich dagegen in der Form von Harnstoff im Urin wieder vor [1]). Dasselbe Schicksal wie die Harnsäure erfahren alle stickstoffhaltigen organischen Verbindungen, welche man einem Säugetier in den Magen bringt, seien dies nun die Ammoniaksalze organischer Säuren [2]), oder Amidosäuren, wie Leucin, Glykokoll [3]) und Asparaginsäure [4]). Da nun auch verfüttertes kohlensaures Ammoniak in seiner ganzen Menge als Harnstoff im Urin wieder erscheint [5]), läßt sich annehmen, daß dieses die unmittelbaren Vorstufe des Harnstoffs vorstellt. Alle die genannten organischen Stickstoffverbindungen werden offenbar im Organismus der Säuger zu Kohlensäure und kohlensaurem Ammoniak verbrannt, welch letzterer dann weiter durch eine Synthese in Harnstoff übergeht.

Anders gestalten sich die Verhältnisse bei den Vögeln. Giebt man diesen stickstoffhaltige organische Verbindungen ein, so erscheint der Stickstoff derselben immer als Harnsäure im Urin, gleichviel ob man organische Ammoniaksalze, Amidosäuren, Harnstoff oder Ammoniumkarbonat verfüttert hatte [6]). Hieraus ergiebt sich, daß die Bedeutung der Harnsäure bei diesen Tieren keine andere ist, als diejenige des Harnstoffs bei den Säugern. Ihre Bildung aus Harnstoff oder

---

1) Frerichs u. Wöhler, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 65, 1848, S. 335. Neubauer, ebendas., Bd. 99, 1856, S. 206.

2) J. Lohrer, Ueber den Uebergang der Ammoniaksalze in den Harn, Inaug.-Diss., Dorpat 1862. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 38 u. 39. Dieser Forscher konnte ferner nachweisen, daß auch Säureamide, wie Acetamid, wenigstens beim Kaninchen, in Harnstoff übergehen.

3) Schultzen u. Nencki, Zeitschr. f. Biol., Bd. 8, 1872, S. 124. Salkowski, Das Verhalten des Glykokoll im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1879, S. 100.

4) W. von Knieriem, Zeitschr. f. Biol., Bd. 10, 1874, S. 279.

5) F. Walter, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 7, 1877, S. 148. Hallervorden, Ueber das Verhalten des Ammoniaks im Organismus und seine Beziehung zur Harnstoffbildung, ebendas., Bd. 10, 1879, S. 124. Ferner: L. Feder u. E. Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 16, 1880, S. 177.

6) H. Meyer u. Jaffé, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 10, 1877, S. 1930. C. Cech, ebendas., S. 1461. W. v. Knieriem, Zeitschr. f. Biol., Bd. 13, 1877, S. 36. W. v. Schröder, Ueber die Verwandlung des Ammoniaks in Harnsäure im Organismus des Huhns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 228. W. v. Mach, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 24, 1888, S. 389.

Ammoniumkarbonat beweist, daß sie ebenfalls durch eine Synthese, und zwar unter Aufnahme eines unbekannten Atomkomplexes, zustande kommt.

Die Befunde geben indessen noch keinen Anhalt über die specielle Bildungsstätte des Harnstoffs, beziehungsweise der Harnsäure. Erst durch die Ausschaltung der Leber aus dem Kreislauf ist auch diese Frage entschieden worden.

Diese Operation wurde, wie schon mitgeteilt (vergl. Teil I, S. 254 u. 255), wiederholt bei Gänsen ausgeführt, weil die Vögel durch die Existenz der Vena communicans die Unterbindung der Pfortader mit folgender Exstirpation der Leber etwa 20 Stunden vertragen, während die gleiche Operation bei den Säugern, wo außer der Pfortader keine weitere Verbindung der Beckenvenen mit der Vena cava besteht, sogleich eine vollkommene Stauung des Kreislaufs und den Tod herbeiführt.

Es hat sich nun ergeben, daß bei den entleberten Gänsen die Hauptmenge des Harnstickstoffs nicht mehr wie in der Norm als Harnsäure, sondern als milchsaures Ammoniak im Urin erscheint. Giebt man ferner den operierten Tieren stickstoffhaltige Substanzen ein, welche unter normalen Verhältnissen zur Harnsäurebildung führen würden, so erscheinen diese als kohlensaures Ammoniak im Harn. Verfütterter Harnstoff dagegen passiert unverändert den Körper.

Die Harnsäuresynthese kommt demnach im Organismus des Vogels nach der Exstirpation der Leber nicht mehr zu stande.

Neuerdings ist es gelungen, die Ausschaltung der Leber, wenigstens vorübergehend, aus dem Kreislauf auch bei Hunden dadurch zu bewerkstelligen, daß man nach dem älteren Vorschlage von Eck die Vena portae unter gleichzeitigem Verschluß des Leberhilus mit der Vena cava inferior durch eine Naht in direkte Verbindung setzte [1]). Wurde außerdem noch die Arteria hepatica ligiert, so war, wie sich erwarten ließ, das Hauptresultat dieser Operation, daß der Harnstoff im Urin stark abnahm, während die Ausscheidung von Ammoniaksalzen rapid anstieg, sobald sich die ersten Krankheitserscheinungen bei den Tieren bemerkbar machten. Allmählich kehren allerdings die normalen Verhältnisse wieder zurück, indem das Blut auf Kollateralbahnen der Leber von neuem zugeführt wird. Auch das Auftreten von karbaminsaurem Ammoniak anstatt des Ammoniumlaktats im Harn der operirten Hunde spricht mehr für eine unvollkommene Ausschaltung, als für einen gänzlichen Verschluß der Leber bei diesen Versuchen. Daß in der Leber sich vornehmlich der Harnstoff bildet, wird auch dadurch bestätigt, daß bei gewissen Erkrankungen dieses Organs, namentlich nach Phosphorvergiftung, bei der akuten gelben Leberatrophie und andern pathologischen Zuständen, der Harnstoff im Urin abnimmt und Ammoniak an seine Stelle tritt [2]).

Endlich führt auch die isolierte, überlebende Leber des Hundes, wenn man sie durchblutet und dem künstlichen Kreislauf Ammoniumkarbonat oder Ammoniumlaktat hinzufügt, diese Salze in Harnstoff

---

1) Hahn, Massen, Nencki und Pawlow, Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 32, 1893, S. 161.

2) Vergl. die Litteraturangaben S. 255.

über [1]). Dies wurde bereits früher (vgl. Teil I, S. 10) eingehend besprochen.

Andere Organe scheinen zur Synthese des Harnstoffes aus Ammoniumkarbonat nicht befähigt zu sein. Denn als SCHRÖDER [2]) zu demselben Versuch die isolierten Nieren sowie die Muskeln der hinteren Extremität von Hunden verwandte, erhielt er stets negative Resultate. Daß übrigens nicht in den Nieren der Harnstoff gebildet wird, ergab auch der Befund, nach welchem die Exstirpation dieser Organe bei einem Hunde ein Ansteigen des Harnstoffgehaltes im Blute bis auf die 4-fache Menge der Norm zur Folge hatte. Eine weitere Ansammlung des Harnstoffes in der Säftemasse findet allerdings nicht statt, weil derselbe, wie lange bekannt ist, unter diesen Umständen gegen das Darmlumen zur Ausscheidung gelangt. Namentlich in dem Erbrochenen ist bei Urämie reichlich Harnstoff nachweisbar [3]).

Ebenso wie die Harnstoffbildung bei den Säugern, so nimmt auch die Produktion der Harnsäure bei den Vögeln und Schlangen nach der Nephrotomie ungestört ihren Fortgang. Sie sammelt sich hiernach massenhaft in den Lymphgefäßen, im Blute und in den Geweben an, welche mit Harnsäure förmlich inkrustiert erscheinen [4]).

Bei unseren bisherigen Betrachtungen war nicht berücksichtigt worden, daß die Säuger nicht allen Stickstoff ihres Urins als Harnstoff oder Ammoniaksalze zur Ausscheidung bringen. Beim Menschen beträgt dieser Anteil im Mittel 89 Proz. des Gesamtharnstickstoffs, während die übrigen 11 Proz. des letzteren sich auf andere stickstoffhaltige Endprodukte des Stoffwechsels, besonders auf Kreatinin, Harnsäure und die Xanthinkörper verteilen [5]). Die genannten Verbindungen werden im Harn bei keiner Ernährungsweise und selbst im Hungerzustande nie vermißt.

Umgekehrt ist es bekannt, daß auch bei den Tieren, welche, wie die Vögel, ihren Stickstoff vorwiegend als Harnsäure eliminieren, doch ein gewisser Prozentsatz desselben als Harnstoff im Urin erscheint. Zum Verständnis der letzteren Thatsache mag daran erinnert werden, daß sich nach den Befunden von DRECHSEL (vgl. Teil I, S. 27) aus jedem Eiweißstoff durch einfache Spaltung Harnstoff gewinnen läßt. Etwa der zehnte Teil des Eiweißstickstoffs wird bei

---

1) W. v. SCHRÖDER, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 15, 1882, S. 364. Hier findet sich die ältere Litteratur. Vergl. auch SALOMON, Virchow's Arch., Bd. 97, 1884, S. 149.

2) W. v. SCHRÖDER, Die Bildung des Harnstoffs in der Leber, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 19, 1885, S. 379. SALOMON, a. a. O.

3) Vgl. G. COLASANTI, Ueber das Erbrechen bei Oligurie, Moleschott's Untersuch. zur Naturlehre des Menschen, Bd. 14, 1891. Dieser Forscher fand im Erbrochenen nicht nur reichlich Harnstoff, sondern auch Harnsäure, Kreatinin und Phosphate.

4) N. ZALESKY, Untersuchungen über den urämischen Prozeß und die Funktion der Nieren, Tübingen 1865.

5) Vgl. E. PFLÜGER und K. BOHLAND, Pflüger's Archiv, Bd. 38, 1886, S. 575. BOHLAND, ebendas., Bd. 43, 1888, S. 30. E. SCHULZE, Pflüger's Arch., Bd. 45, 1889, S. 401, sowie CAMERER, Gesamtstickstoff, Harnstoff, Harnsäure und Xanthinkörper im menschlichen Urin, Zeitsch. f. Biol. N. F. Bd. 10, 1891, S. 72. Vgl. auch G. GUMLICH, Ueber die Ausscheidung des Stickstoffs im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 10.

geeigneter Behandlung in dieser Form abgeschieden, ohne daß die komplizierten oxydativen und synthetischen Prozesse, durch welche im Tierkörper der größte Teil des Harnstoffs entsteht, hierbei in Frage kommen. Der auf diesem Wege der einfachen Abspaltung entstehende Harnstoff dürfte bei keiner der verschiedenen Tierklassen fehlen, unabhängig davon, in welcher Form sie sonst den Stickstoffumsatz ausscheiden. In der That ist auch das regelmäßige Vorhandensein von Harnstoff neben viel Harnsäure nicht nur im Urin der Vögel und Reptilien, sondern auch bei den Arthropoden nachgewiesen [1]).

Ueber das konstante Vorkommen der Harnsäure neben viel Harnstoff im Urin der Säuger ist namentlich durch die Untersuchungen von HORBACZEWSKI [2]) in neuerer Zeit Licht verbreitet worden. Die Harnsäure besitzt hier offenbar eine ganz andere Bedeutung als im Harn der Vögel und Reptilien. Ihre Bildung erfolgt nicht durch eine Synthese in der Leber, sondern sie entsteht in allen Geweben beim Zerfall der älteren Zellen, indem sie aus den Kernnukleïnen hervorgeht. Diese liefern bei der Auflösung der Zellbestandteile Eiweiß, Phosphorsäure und die mehrfach besprochenen Xanthinbasen. Letztere werden zum Teil als solche durch die Nieren eliminiert, zum Teil aber erfahren sie vorher eine Oxydation zu Harnsäure, womit sich das Auftreten von Uraten im Harn der Säuger erklärt. HORBACZEWSKI konnte feststellen, daß alle darauf untersuchten Organe bei ihrer künstlichen Durchblutung Harnsäure und Xanthinbasen an das Blut abgeben. Dies tritt aber um so reichlicher ein, je mehr sie lymphatisches, an Kernnukleïnen reiches Gewebe enthalten, was besonders bei der Milz der Fall ist.

Weiter ließ sich bei diesen Untersuchungen nachweisen, daß eine ganz vorwiegende Bildung von Harnsäure stattfand, wenn das zur Durchströmung verwendete Blut durch genügende Sauerstoffzufuhr arteriell erhalten wurde, während bei der Verwendung von venösem Blut nur Xanthinbasen an dasselbe abgegeben wurden. Es muß hieraus geschlossen werden, daß einerseits die Bildung der Harnsäure und andererseits diejenige der Xanthinbasen aus den Kernnukleïnen von der mehr oder weniger ausgiebigen Oxydation in den Geweben abhängt.

Im Organismus der Säuger wird nur ein Teil der Xanthinbasen oxydiert. Daher finden sich diese stets neben der Harnsäure im Urin dieser Tiere in wechselnder Menge vor. Bei den Amphibien und Fischen dagegen, wo die Oxydationen überhaupt sehr träge verlaufen, werden die Vorstufen der Harnsäure gar nicht oxydiert. Man findet daher im Harn dieser Tiere wohl Xanthinbasen, aber keine Harnsäure [3]). Auch bei den Pflanzen, bei welchen ja ebenfalls

1) RYWOSCH, a. a. O. S. 2—3.

2) HORBACZEWSKY, Untersuchungen über die Entstehung der Harnsäure im Säugetierorganismus, Monatshefte f. Chem., Bd. 10, 1889, S. 624 bis 641. Derselbe, Beiträge zur Kenntis der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen sowie der Leukocytosen im Säugetierorganismus, Sitzungsber. d. Wiener Akad., 1891, III, S. 78—132 und Du Bois' Arch., 1893, S. 109. Vgl. auch M. STADTHAGEN, Virchow's Arch., Bd. 109, 1887, S. 390. Ferner: P. GIACOSA, Ueber die Bildung der Harnsäure im Organismus, Wiener medizin. Blätter, 1890, Nr. 32.

3) Vgl. NEBELTHAU, Zeitschr. f. Biol,. N. F. Bd. 7, 1889, S. 129.

Nukleïne zerfallen müssen, hat man bis jetzt nur Xanthinbasen auffinden können.

Um noch einmal auf die Verhältnisse bei den Vögeln zurückzukommen, so werden auch diese lebhaft oxydierenden Tiere einen Teil ihrer Harnsäure aus den Xanthinbasen der Kernnukleïne produzieren [1]. Dieses geringe Harnsäurequantum verdankt also nicht, wie die Hauptmenge der Harnsäure, einer Synthese in der Vogelleber seine Entstehung, sondern entspricht in seiner Herkunft durchaus den Harnsäuremengen, welche sich konstant auch bei den Säugern finden. So erklärt sich der Befund von Minkowski, daß durch die Leberexstirpation bei Gänsen die Harnsäure zwar in ihrer Hauptmenge, niemals aber vollkommen zum Verschwinden gebracht werden kann. Scheint durch die mitgeteilten Versuche die Frage nach der Herkunft der Harnsäure im Urin der Säuger gelöst, so ist durch diese Befunde doch nicht aufgeklärt, weshalb wir überhaupt Harnsäure im Harn der Säugetiere neben viel Harnstoff und Harnstoff im Urin der Vögel neben viel Harnsäure antreffen. Denn oben wurde ja ausgeführt, daß an einen Säuger verfütterte Harnsäure im Organismus desselben vollkommen verschwindet und ihr Stickstoff stets als Harnstoff durch die Nieren eliminiert wird, und daß umgekehrt einem Vogel eingegebener Harnstoff nicht als solcher, sondern als Harnsäure im Urin erscheint, weil er in der Vogelleber in diese Säure übergeht. Man sollte demnach erwarten, daß die Säuger nur Harnstoff und die Vögel lediglich Harnsäure zur Ausscheidung bringen.

Die schon erwähnten Untersuchungen von Hahn und Nencki beantworten diesen scheinbaren Widerspruch. Als nämlich diese Forscher nach Anlegung der Eck'schen Fistel bei Hunden die Arteria hepatica abklemmten, stieg der Harnsäuregehalt des Urins dieser Tiere auf das 4—5-fache der vorher vorhandenen Menge. Durch diesen Verschluß der Leberarterie wird aber ersichtlich das aus der Milz und den lymphatischen Apparaten des Darmtraktes kommende Blut mit Vermeidung der Leber direkt dem großen Kreislauf und somit den Nieren zugeführt. Die auffallende Zunahme der Harnsäure im Urin nach der Abklemmung der Leberarterie läßt den Schluß gerechtfertigt erscheinen, daß unter normalen Verhältnissen nicht nur die verfütterte, sondern auch ein großer Teil derjenigen Harnsäure, welche im Organismus aus dem Zerfall der Kernnukleïne in der Milz und in den Lymphgefäßen sich bildet, in Harnstoff übergeführt wird, wenn sie mit dem Blut durch die Leber strömt.

Hieraus läßt sich aber weiter folgern, daß die im Harn der Säugetiere regelmäßig vorhandene Harnsäure vorwiegend aus demjenigen Blute stammt, welches die Leber nicht passiert und somit der Oxydation zu Ammoniumkarbonat sowie der weiteren Umformung zu Harnstoff entgeht [2]. Dagegen gelangt z. B. die in der Milz und den lymphatischen Geweben des Darmtraktes sich bildende Harnsäure, weil sie der Leber zugeführt wird, unter normalen Verhältnissen nicht als solche, sondern als Harnstoff zur Ausscheidung. Jedenfalls stellt demnach die Harnsäure im Urin der Säuger nur

---

1) W. v. Mach, Ueber die Bildung von Harnsäure aus Hypoxanthin (bei entleberten Gänsen), Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 24, 1888, S. 389.

2) Rywosch, a. a. O. S. 6.

einen gewissen Bruchteil derjenigen Harnsäuremenge vor, welche sich im Organismus aus den Kernnukleïnen fortwährend bildet. In entsprechender Weise dürfte sich das Auftreten des geringen Harnstoffquantums im Urin der Vögel erklären lassen.

Die biologisch interessante Frage, warum bei einigen Tierklassen als Hauptendprodukt des Stickstoffumsatzes Harnsäure erscheint, bei anderen dagegen Harnstoff, ist vorläufig nicht in befriedigender Weise zu beantworten.

Rywosch hat darauf aufmerksam gemacht, daß man Harnsäure hauptsächlich bei Landtieren (Vögel, Reptilien, Insekten, Lungenschnecken) findet, Harnstoff dagegen bei Wassertieren (Fische, Amphibien, Muscheln). Nach der Meinung dieses Forschers können diejenigen Tiere, welchen viel Spülwasser zu Gebote steht, ohne Schaden für den Organismus einen wasserreichen, dünnflüssigen Urin entleeren, unter welchen Umständen die Ausscheidung des Stickstoffumsatzes in Form von Harnstoff, als einer gut löslichen Stickstoffverbindung, am besten geeignet ist. Die Landtiere dagegen, welche nicht so verschwenderisch mit ihrem Wasser, ohne sich eventuell zu schaden, umgehen dürfen, entledigen sich der Stickstoffendprodukte in mehr oder weniger fester Form, für welches Verhalten eine schwerlösliche Verbindung selbstverständlich am vorteilhaftesten ist. In der That bereiten nur die auf dem Lande lebenden Säugetiere, welche ja hauptsächlich Harnstoff ausscheiden, dieser Theorie erhebliche Schwierigkeiten. Immerhin muß man zugeben, daß auch letztere im allgemeinen gegenüber den Vögeln und Reptilien verhältnismäßig bedeutend größere Wassermengen aufzunehmen pflegen.

Die Bestimmung des Harnstickstoffes geschieht jetzt ausschließlich nach dem zuerst von Kjeldahl [1]) angegebenen Prinzip. Dieses ist bei großer Genauigkeit so leicht und bequem ausführbar, daß es mit Recht alle anderen Methoden völlig verdrängt hat.

Das Kjeldahl'sche Verfahren braucht auf der erst seit der Einführung dieser Methode bekannten Thatsache, daß ein Gemisch von konzentrierter Schwefelsäure (2 Teile) und rauchender Schwefelsäure (1 Teil) alle physiologisch in Betracht kommenden stickstoffhaltigen Substanzen bei genügend langem Kochen in der Weise oxydiert und zersetzt, daß schließlich der gesamte Stickstoff in der Form von schwefelsaurem Ammoniak in der Flüssigkeit vorhanden ist. Aus der Bestimmung dieses Ammoniaks, welches nach der Uebersättigung der sauren Lösung mit Natronlauge abdestilliert und in titrierter Schwefelsäure aufgefangen wird, läßt sich der Stickstoffgehalt des zu untersuchenden Materials mit Leichtigkeit berechnen.

Zur Ausführung einer Stickstoffbestimmung im Urin giebt man aus einer engen Bürette (etwa 8 mm im Durchmesser) genau 5 ccm filtrierten Harns in einen etwa 250 ccm fassenden Rundkolben aus Hartglas mit langem engen Hals (Kjeldahl-Kolben). Um die Reaktion zu beschleunigen, schüttet man in den Kolben eine abzumessende Portion gelbes Quecksilberoxyd (etwa 0,3 g) und spült dasselbe von den Wandungen des Glases zu dem Harn mittels des oben erwähnten Säuregemisches, von dem 10 ccm durchaus genügen. Nunmehr wird

---

1) Kjeldahl, Zeitschr. f. analytische Chem., Bd. 22, 1883, S. 366. Die bei diesem Verfahren zur Verwendung kommenden Reagentien müssen vollkommen frei von Stickstoffverbindungen sein.

die saure Flüssigkeit im schief eingespannten Kolben durch einen Bunsenbrenner mit aufgesetztem Schornstein in schwachem Sieden gehalten, bis sich nicht die geringste Färbung mehr erkennen läßt, was regelmäßig nach etwa einer halben Stunde der Fall ist. Die Operation muß zur Ableitung der sauren Dämpfe unter einem Abzug vorgenommen werden. Nach dem Erkalten spült man die Flüssigkeit und das ausgeschiedene Quecksilbersalz mit möglichst wenig destilliertem Wasser sorgfältig in einem hohen, etwa 750 ccm fassenden ERLENMEYER'schen Kolben, stumpft den größten Teil der Säure unter gutem Umschütteln mit Natronlauge annähernd ab (die hierzu erforderliche Menge der Lauge ist vorher durch einen Versuch mit 10 ccm des verdünnten Säuregemisches zu ermitteln), läßt die Flüssigkeit abkühlen, giebt einige Zinkspäne hinein und übersättigt endlich die saure Lösung mit einer Mischung von Natronlauge und Schwefelkalium, um unmittelbar darauf den Kolben mit dem vorbereiteten Destillationsapparat in Verbindung zu bringen. Der Zusatz des Schwefelkaliums ist notwendig, weil die saure Flüssigkeit neben dem Ammoniumsulfat auch Quecksilberamidoverbindungen enthält, welche ihr Ammoniak beim Erhitzen mit reiner Natronlauge nicht vollkommen abgeben würden. Hat man sich eine filtrierte 4-proz. Schwefelkaliumlösung bereitet, so muß man davon für jede Bestimmung 40 ccm verwenden, welche, wie schon angedeutet wurde, zweckmäßig mit dem Rest der zur Uebersättigung dienenden Lauge vereinigt werden. Durch den Zusatz der Zinkspäne wird eine schwache Wasserstoffentwickelung veranlaßt, welche das Sieden der Flüssigkeit ruhig vor sich gehen läßt.

Der Destillationsapparat ist in besonderer Weise einzurichten. Man benutzt jetzt meist die käuflichen, für mehrere gleichzeitig auszuführende Stickstoffbestimmungen eingerichteten KJELDAHL-Apparate. Damit keine Lauge in das Kühlrohr übergehen kann, muß das 0,6 bis 1 cm weite und aus Hartglas bestehende Destillationsrohr aus dem Destillationskolben zunächst 30—40 cm in schiefer Richtung aufsteigen, um sich dann mit dem engeren ausgezogenen Ende nach einem Schlangenkühler hinzubiegen. Uebrigens genügt auch ein gewöhnlicher Kühler, in dessen Verbindung mit dem Destillationskolben ein STUTZER'scher Kugelaufsatz (Tropfenfänger) eingeschaltet ist. Läßt man endlich den zu einer feinen Röhre ausgezogenen Vorstoß des Destillationsrohres in die Vorlage eintauchen, so kann man bei Benutzung eines Apparates nach WAGNER die Kühlung ganz entbehren.

Man destilliert von der Flüssigkeit mindestens die Hälfte ab und prüft dann von Zeit zu Zeit mit Hilfe eines schmalen Lackmuspapierstreifens die übergehende Flüssigkeit auf ihre Reaktion, welche bei der Beendigung der Operation völlig neutral sein muß. Das überdestillierte Ammoniak wird in einem schmalen ERLENMEYER'schen Kolben aufgefangen, welcher etwa 400 ccm faßt und vor dem Beginn der Destillation mit mindestens 30 ccm $^1/_5$-Normalschwefelsäure beschickt wird. Der Vorstoß des Kolbens braucht bei Anwendung eines Kühlers nicht in die Säure einzutauchen. Es genügt, wenn er durch zeitweilige Regulierung des Abstandes in mäßiger Entfernung von dem Spiegel der sauren Flüssigkeit gehalten wird. Unter diesen Umständen wird das Ammoniak bis auf ganz unwesentliche Spuren von der Säure absorbiert.

Als Indikator wird beim Zurücktitrieren der freien Säure nach

dem Vorschlage von ARGUTINSKY[1]) am besten die Cochenilletinktur benutzt. Man setzt zum Destillat so lange $^1/_5$-Normalnatronlauge, bis die Flüssigkeit rein rosarot geworden ist und keine Spur eines gelben Tones mehr zeigt. Die Differenz zwischen der Menge der vorgelegten $^1/_5$-Normalschwefelsäure und der zum Zurücktitrieren verwendeten $^1/_5$-Normallauge ergiebt dies Quantum derjenigen Schwefelsäure, welche an das übergegangene Ammoniak gebunden ist. 1 ccm derselben entspricht 0,0028 g Stickstoff. Wären z. B. 18,6 ccm der $^1/_5$ Normalschwefelsäure an Ammoniak gebunden gewesen, so enthielten 5 ccm Harn (18,6 × 0,0028) 0,05208 g Stickstoff. Hieraus berechnen sich für die Tagesmenge von 1500 ccm Harn 15,6 g Stickstoff. Diese Stickstoffmenge ergiebt nach Addition von 0,94 g Stickstoff, welcher in den Darmsekreten dem Organismus verloren geht (vgl. Teil I, S. 280), die Zahl 16,5, aus welcher sich durch Multiplikation mit 6,25 ein täglicher Eiweißumsatz von 103,2 g berechnet. Diesem entsprechen mit Berücksichtigung der stets unvollständigen Resorption (vgl. Teil I, S. 279) 118 g Nahrungseiweiß.

Unter pathologischen Verhältnissen kann sich der Harnstickstoff bedeutend vermehren, nämlich bei allen den Prozessen, welche zu einem gesteigerten Eiweißzerfall führen. So ist im Fieber eine tägliche Stickstoffausscheidung von 24 g keine Seltenheit. Die größte Steigerung der Stickstoffausfuhr wird indessen bei schweren Diabetesformen beobachtet. Hier kann die 24-stündige Menge des Harnstickstoffes bisweilen die 3—5-fache Menge der Norm, also 40—80 g betragen[2]). Umgekehrt läßt sich oft eine bedeutende Verminderung der 24-stündigen Stickstoffausscheidung feststellen. Abgesehen von den Krankheiten, welche mit Oligurie einhergehen, ist dies auch, wenigstens periodenweise[3]), der Fall bei der Schrumpfniere, trotz der hierbei oft vorhandenen Polyurie.

Der Harnstoff ($CO . N_2H_4$) liefert beim Menschen und den Säugern, den Amphibien und Fischen bei weitem den größten Teil des Harnstickstoffes. CAMERER[4]) fand in Uebereinstimmung mit PFLÜGER und BOHLAND, daß beim gesunden Menschen im Mittel etwa 86 Proz. des Gesamtstickstoffes auf den Harnstoff kommen, während das Ammoniak nur etwa 3 Proz. und alle übrigen stickstoffhaltigen Verbindungen zusammen 11 Proz. dazu beitragen. In pathologischen Zuständen können diese Verhältnisse erheblich wechseln. So ist besonders die Ammoniakausscheidung auf Kosten des Harnstoffes bei allen Krankheiten gesteigert, welche mit einer erhöhten Säureproduktion einhergehen, wie dies besonders vom Diabetes bekannt ist. Ferner wurde auf die teilweise Substitution des Harnstoffes durch Ammoniumlaktat bei gewissen Lebererkrankungen bereits hingewiesen (vgl. Teil I, S. 255).

Unter normalen Verhältnissen kommen nach den oben gegebenen

---

1) P. ARGUTINSKY, Ueber die KJELDAHL-WILFAHRT'sche Methode der Stickstoffbestimmung etc., Pflüger's Arch., Bd. 46, 1890, S. 581.

2) Vgl. PETTENKOFER u. VOIT, Ueber den Stoffwechsel bei der Zuckerharnruhr, Zeitschr. f. Biol., Bd. 3, 1867, S. 424. LEUBE, Die Lehre vom Harn, 1882, S. 527. v. MERING, Ueber experimentellen Diabetes, 5. Kongr. f. innere Med., 1886, S. 170 u. 188.

3) Vgl. C. v. NOORDEN, Pathologie des Stoffwechsels, 1893, S. 368.

4) Vgl. S. 234, Anmerk. 5.

Zahlen bei einer 24-stündigen Stickstoffausscheidung von 15,6 g auf den Stickstoff des Harnstoffes 13,41 g, so daß die tägliche Quantität des letzteren 28,6 g, d. h. bei einer Harnmenge von 1500 ccm, 1,9 Proz. betragen würde.

Die specielle Bestimmung des Harnstoffes ist bisher meist in der Weise ausgeführt worden[1]), daß ein gemessenes Harnquantum (etwa 40 ccm) mit dem doppelten Volumen Phosphorwolframsäure und Salzsäure (Phosphorwolframsäurelösung 1 : 10, hierzu 0,1 Volumen Salzsäure von 1,124 specifisches Gewicht) gefällt wurde. In der Regel sind 2 Volumen der Säurelösung auf 1 Volumen Harn genügend. Hierdurch scheiden sich im wesentlichen die stickstoffhaltigen Verbindungen des Urins aus, mit Ausnahme des Harnstoffes und der Ammoniaksalze. Nach 24-stündigem Stehen filtriert man ab und überzeugt sich, daß Phosphorwolframsäure in einer Probe des Filtrates keine Trübung mehr hervorruft. Von der klaren Flüssigkeit dienen hierauf je 15 ccm (= 5 ccm Harn) zu 2 Stickstoffbestimmungen nach KJELDAHL, während in zweimal 20 ccm des verdünnten Harns das Ammoniak nach SCHLÖSING (s. unten) zu ermitteln ist. Die Differenz zwischen dem Ammoniakstickstoff und KJELDAHL-Stickstoff ergiebt den Stickstoff des vorhandenen Harnstoffes. Letzterer selbst wird durch Multiplikation des gefundenen Wertes mit 2,142 857 erhalten.

Nach neueren Untersuchungen bietet indessen die Anwendung der Phosphorwolframsäure als Fällungsmittel der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe des Harns gewisse Schwierigkeiten und ist auch mit Fehlerquellen behaftet. So sollen im Urin neben den Extraktivstoffen auch beträchtliche Harnstoffmengen[2]) durch die Phosphorwolframsäure gefällt werden können. Außerdem aber geht in das saure Filtrat nicht immer alles Harnammoniak über, welches unter Umständen sogar vollkommen auf dem Filter bleiben kann[3]).

Diese Uebelstände scheinen dem von MÖRNER und SJÖQUIST[4]) angegebenen Verfahren der Harnstoffbestimmung im Urin nicht anzuhaften.

Das Prinzip der Methode beruht darauf, daß die stickstoffhaltigen organischen Verbindungen des Harns, mit Ausnahme des Harnstoffes, von einer konzentrierten Lösung von Chlorbarium in Barytwasser zum größten Teil gefällt werden. Wird die Fällung mit einem Ueberschusse von Alkoholäther versetzt, so geht nur der Harnstoff nebst kleinen Mengen von Ammoniaksalzen und Barythydrat in Lösung. Beim Einengen der filtrierten alkoholisch-ätherischen Lösung bei niedriger Temperatur werden die Ammoniaksalze durch das vorhandene Barythydrat oder durch Zusatz von Magnesia zerstört. Aus der Stickstoff-

---

1) Vgl. PFLÜGER u. BOHLAND, Pflüger's Arch., Bd. 38, 1886, S. 575. BOHLAND, ebendas., Bd. 43, 1888, S. 10. PFLÜGER u. BLEIBTREU, ebendas., Bd. 44, 1888, S. 10, 57 u. 78.

2) K. MÖRNER u. SJÖQUIST, Eine Harnstoffbestimmungsmethode, Skandinavisches Arch. f. Physiol.. Bd. 2, 1891, S. 438.

3) G. GUMLICH, Ueber die Ausscheidung des Stickstoffes im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 13.

4) K. MÖRNER u. SJÖQUIST, a. a. O. Ueber die Ausführung des Verfahrens vgl. auch E. BÖDTKER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 146.

bestimmung der Rückstände läßt sich endlich die Menge des Harnstoffes berechnen.

Zur Ausführung werden 2,5 ccm Harn in einem Kölbchen mit 2,5 ccm Barytmischung [1]) versetzt, 75 ccm Alkohol-Aether [2]) hinzugegeben, und die Mischung nach dem Umschütteln einen Tag stehen gelassen. Man filtriert sodann in eine Porzellanschale, wäscht den Niederschlag mit 50 ccm Alkohol-Aether und läßt das Filtrat bei 50 bis 60° C verdunsten, bis sein Volumen etwa 20 ccm beträgt. Besaß der ursprüngliche Harn ein hohes specifisches Gewicht, so ist während des Einengens ein Zusatz von etwa $^1/_2$ g Magnesiumoxyd ratsam. Die eingedampfte Flüssigkeit wird jetzt zur Stickstoffbestimmung nach KJELDAHL durch Nachspülen mit möglichst wenig destilliertem Wasser vollständig in einen Aufschließkolben gegossen, mit Quecksilberoxyd sowie mit 10 ccm Säuregemisch versetzt und in der bekannten Weise behandelt. Die gefundenen Prozente Stickstoff mit 2,14 multipliziert, geben dann den Harnstoff in Prozenten an.

In Bezug auf die Eigenschaften des Harnstoffs ist zu erwähnen, daß derselbe in bei 132° C schmelzenden Nadeln oder rhombischen Prismen krystallisiert. Er löst sich leicht in Alkohol, leichter noch in Wasser. Unlöslich ist er dagegen in reinem Aether.

Der Harnstoff ist zwar, wie alle Säureamide, eine völlig neutral reagierende Verbindung, muß aber dennoch als ein nur partiell durch den Kohlensäurerest substituiertes Ammoniak (Karbamid) aufgefaßt werden. Dementsprechend vereinigt sich denn auch der Harnstoff mit einer Reihe von Säuren zu krystallisierenden salzartigen Verbindungen, von denen der salpetersaure und oxalsaure Harnstoff wegen ihrer Schwerlöslichkeit in Wasser zur Erkennung des Harnstoffes dienen können.

Der salpetersaure Harnstoff

$$CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}.NO_2OH$$

entsteht durch die direkte Vereinigung von einem Molekül Harnstoff mit einem Molekül Salpetersäure und scheidet sich ab, wenn man eine ziemlich konzentrierte Harnstofflösung mit überschüssiger Salpetersäure versetzt. Die Krystalle sind beim trockenen Erhitzen ohne Rückstand flüchtig und erscheinen meist als rhombische, über einander geschobene Täfelchen, deren Ränder sich dachziegelförmig decken. In Wasser löst sich die Verbindung leicht, viel schwerer dagegen bei Anwesenheit von freier Salpetersäure. Diese Fällung mittels überschüssiger Salpetersäure kann am einfachsten zum Nachweis von Harnstoff dienen. Man verdunstet zu diesem Zwecke einige Kubikcentimeter Harn bis zum Syrup, extrahiert mit dem dreifachen Volumen Alkohol, verjagt denselben auf dem Wasserbade und setzt tropfenweise Salpetersäure zur wäßrigen Flüssigkeit.

Ganz analog dem salpetersauren Harnstoff erscheint in Bezug auf Bildungsweise und Krystallform der oxalsaure Harnstoff

$$CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}\cdot\begin{matrix}COOH\\COOH\end{matrix}\cdot$$

1) 50 g Barythydrat und 250 g Bariumchlorid im Liter enthaltend.
2) 2 Teile Alkohol und 1 Teil Aether.

Außer mit Säuren vereinigt sich der Harnstoff auch mit gewissen Neutralsalzen zu doppelsalzartigen krystallisierenden Verbindungen, so namentlich mit Kochsalz und mit Ammoniumchlorid, ferner mit den Nitraten des Natrons, Silber- und Quecksilberoxyds. Von letzteren ist besonders die Verbindung des Harnstoffs mit Quecksilberoxydnitrat wegen ihrer vollkommenen Unlöslichkeit in Wasser bemerkenswert. Die Vereinigung des Harnstoffs mit diesem Quecksilberoxydsalz erfolgt allerdings, je nach der Konzentration der Harnstofflösung, in quantitativ verschiedenen Verhältnissen. Enthält aber eine Flüssigkeit, wie der Urin, annähernd 2 Proz. Harnstoff, so ist in der neutralen Flüssigkeit die Zusammensetzung des Harnstoff-Quecksilberoxydnitratniederschlages eine konstante.

Hierauf ist von LIEBIG [1]) die erste quantitative Bestimmung des Harnstoffs durch Titrierung mittels einer Quecksilberoxydnitratlösung von bekanntem Gehalt begründet worden. Alle älteren Stoffwechseluntersuchungen sind nach dieser historisch bemerkenswerten Methode durchgeführt worden. Das Prinzip derselben ist folgendes:

Die Verbindung des Harnstoffs mit dem Quecksilberoxydnitrat wird durch kohlensaures Natron nicht zersetzt. Man erhält daher auch keine Gelbfärbung durch ausgeschiedenes Quecksilberoxyd, wenn man einen Tropfen des zu titrierenden Harns mit konzentrierter Sodalösung zusammenbringt, solange sich noch Harnstoff in der Flüssigkeit gelöst findet. Ist dieses aber bei weiterem Zusatz der Quecksilberlösung nicht mehr der Fall, so erzeugt ein Tropfen des nunmehr freies Quecksilberoxydnitrat enthaltenden Harns beim Tüpfeln gegen Sodalösung sogleich eine deutliche Gelbfärbung. Aus der Menge der Quecksilberoxydlösung, welche bis zum Eintritt dieser Endreaktion in einem bestimmten Harnvolumen verbraucht worden ist, läßt sich das Quantum des darin vorhandenen Harnstoffs berechnen.

Vorausgesetzt wird bei dieser Methode die vorherige Entfernung der durch Quecksilberlösung ebenfalls fällbaren Phosphorsäure aus dem Harn durch den Zusatz des halben Volumens Barytmischung (1 Teil gesättigte Bariumnitratlösung und 2 Teile konzentriertes Barytwasser. Außerdem ist eine Korrektur für den durch Titration mittels Silbernitrat zu ermittelnden Kochsalzgehalt des Harns notwendig. Denn beim Zusammenbringen von Quecksilberoxydnitrat mit Chlornatrium bildet sich neben salpetersaurem Natron Quecksilberchlorid, welches den Harnstoff, im Gegensatz zum Quecksilberoxydnitrat, nicht fällt.

Weiter muß durch Zugeben von Sodalösung oder Bariumkarbonat [2]) fortwährend für eine vollkommene Neutralisation des zu titrierenden Harns gesorgt werden, weil nämlich das Quecksilberoxydnitrat mehr Salpetersäure enthält, als für die neu entstehende Harnstoffverbindung erforderlich ist. Es wird also Salpetersäure frei, welche verändernd auf die Zusammensetzung des Niederschlages einwirkt, während die Titrierung eine bestimmte Konstitution desselben voraussetzt.

Auch die bei der Titration allmählich eintretende Verdünnung

---

1) LIEBIG, Annalen d. Chem. u. Pharm., Bd. 85, 1853, S. 289.

2) Vgl. F. RAUTENBERG, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 133, 1865, S. 55 und TH. PFEIFFER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 540 u. Bd. 6, 1888, S. 336.

des Harns ist eine Fehlerquelle und macht eine Korrektur notwendig, da das angenommene Verbindungsverhältnis des Quecksilberoxydnitrats mit dem Harnstoff, genau genommen, nur für eine 2-proz. Harnstofflösung Giltigkeit besitzt.

Endlich fallen mit dem Harnstoff auch alle übrigen stickstoffhaltigen organischen Substanzen durch das Quecksilberoxydnitrat. Diese aber werden kaum dieselben Quecksilberoxydmengen für sich in Anspruch nehmen wie die entsprechenden Gewichtsmengen Harnstoff. Von den Stickstoffverbindungen des Harns bleiben nur die Ammoniaksalze in Lösung.

Alle diese Fehlerquellen der LIEBIG'schen Methode sind von PFLÜGER und seinen Schülern durch gewisse Modifikationen und Korrekturen des Verfahrens fast beseitigt worden, so daß man auch nach diesem Prinzip zwar nicht den Harnstoff, wie LIEBIG ursprünglich beabsichtigte, sondern den Gesamtstickstoff des Harns, wie es scheint, mit hinreichender Genauigkeit bestimmen kann.

Immerhin erfordert die Erlernung der von PFLÜGER modifizierten Stickstoffbestimmung nach LIEBIG selbst von dem Geübten ein förmliches Studium, während diese Methode vor dem leicht ausführbaren KJELDAHL'schen Verfahren in Bezug auf Genauigkeit mindestens nichts voraus hat.

Mehr als ein historisches Interesse vermag daher die LIEBIGsche Methode, auch in ihrer Modifikation nach PFLÜGER, zur Zeit nicht zu beanspruchen. Sie ist gleich allen übrigen Stickstoffbestimmungen durch das KJELDAHL'sche Verfahren mit Recht völlig außer Kurs gesetzt worden.

Erhitzt man Harnstoff vorsichtig in einem trockenen Probierröhrchen bis zum Schmelzen und darüber hinaus, so entweichen reichlich Ammoniakdämpfe, weil sich bei einer Temperatur von 150—170° C 2 Moleküle Harnstoff unter Abspaltung von 1 Molekül Ammoniak zu Biuret vereinigen. Der Rest des Harnstoffes geht dann beim weiteren Erhitzen unter Austritt von 3 Molekülen Ammoniak in Cyanursäure über. Sobald sich diese zu bilden beginnt, wird die Schmelze plötzlich wieder fest. Die Reaktionen verlaufen in folgender Weise:

$$2\,CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} - NH_3 = \begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}\!\begin{matrix}<NH_2\\>NH\\<NH_2\end{matrix} \qquad 3\,CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} - 3\,NH_3 = \underset{\text{Cyanursäure.}}{C_3N_3(OH)_3}$$

Entfernt man das Röhrchen von der Flamme, sobald die Erstarrung der Flüssigkeit beginnt, und löst den erkalteten Rückstand in verdünnter Natronlauge, so erhält man bei tropfenweisem Zusatz von verdünnter Kupfersulfatlösung als „Biuretreaktion" eine schöne Purpurfärbung. Dieselbe Farbenerscheinung geben bekanntlich auch die Albumosen und Peptone (vgl. Teil I, S. 192 u. 193) sowie in etwas modifizierter Weise die nativen Eiweißstoffe (vgl. Teil I, S. 31).

Durch Hydratation geht der Harnstoff leicht unter Aufnahme von 2 Molekülen Wasser in Ammoniumkarbonat über:

$$CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + 2\,H_2O = CO\begin{matrix}ONH_4\\ONH_4\end{matrix}$$

Wird diese Umformung des Harnstoffes im Urin durch Mikroorganismen bewirkt, so bezeichnet man sie als alkalische Harngärung.

Diese ist bereits mehrfach besprochen worden (vgl. Teil I, S. 76 u. oben S. 225). Aber auch durch Erwärmen mit Wasser bildet sich aus dem Harnstoff Ammoniumkarbonat, und zwar um so schneller, je mehr die Temperatur des einwirkenden Wassers gesteigert wird[1]). Der Zusatz von Säuren oder Basen beschleunigt diese Harnstoffzersetzung, wobei das entstehende kohlensaure Ammoniak dem zersetzenden Reagens entsprechend weiter zerlegt wird, indem beim Kochen mit Säuren Kohlendioxyd, beim Kochen mit Laugen dagegen Aetzammoniak entweicht.

Eine ältere quantitative Bestimmung des Harnstoffes beruht auf einer derartigen Hydratation desselben durch Kochen mit Alkalien[2]). Zu diesem Zweck wird der mittels Phosphorwolframsäure von den übrigen organischen stickstoffhaltigen Harnbestandteilen befreite Urin mit ammoniakalischer Chlorbariumlösung im zugeschmolzenen Glasrohr 3—4 Stunden auf etwa 240° C erhitzt. Aus der Menge der im gebildeten Bariumkarbonat enthaltenen Kohlensäure läßt sich dann das vorhanden gewesene Harnstoffquantum berechnen.

S a l p e t r i g e S ä u r e im Ueberschuß zu Harnstoff gefügt, zersetzt denselben wie alle Säureamide in der Weise, daß die Amidogruppe in die Hydroxylgruppe übergeht. Somit zerfällt der Harnstoff durch dieses Reagens vollkommen in Kohlendioxyd, freien Stickstoff und Wasser:

$$CO\genfrac{}{}{0pt}{}{NH_2}{NH_2} + 2\,NOOH = CO_2 + 2\,N_2 + 3\,H_2O$$

Versetzt man daher eine wäßrige Lösung von Kaliumnitrit tropfenweise mit sehr wenig verdünnter Salpetersäure, so daß keine Gasblasen bemerkbar werden und fügt zu dieser Flüssigkeit Harnstoff, so entsteht sogleich eine lebhafte Gasentwickelung,

In ganz ähnlicher Weise wie die salpetrige Säure wirkt das u n t e r b r o m i g s a u r e N a t r o n auf den Harnstoff ein:

$$CO\genfrac{}{}{0pt}{}{NH_2}{NH_2} + 3\,BrONa = 3\,BrNa + CO_2 + N_2 + 2\,H_2O$$

Enthält die Lösung des Hypobromits zugleich reichlich Kalilauge, so wird die Kohlensäure absorbiert und es entweicht nur der Stickstoff.

Von Knop[3]) und Hüfner[4]) ist auch diese Reaktion zu einer früher beliebten Methode der Harnstoffbestimmung verwendet worden, indem sich aus dem Volumen des entweichenden und in einem

---

1) Vgl. P. Cazeneuve u. Hugounenq, Comp. rend., Bd. 97, 1883, S. 48 sowie Bull. de la soc. chim., Bd. 48, 1887, S. 82. Leube, Virch. Arch., Bd. 100, 1885, S. 552. Berthélot u. André, Bull. de la soc. chim., Bd. 47, 1887, S. 841.

2) Bunsen, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 65, 1848, S. 375. Diese Methode ist wesentlich verbessert worden von Pflüger sowie von dessen Schülern Bohland u. Bleibtreu, vgl. Pflüger's Arch., Bd. 38, 1886, S. 575; Bd. 43, 1888, S. 10 u. Bd. 44, 1888, S. 10.

3) Knop, Chem. Centralbl., 1860, S. 244 und 1870, S. 132 u. 294.

4) Hüfner, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 350. Die übrige Litteratur sowie weitere Angaben über diese Methode finden sich bei Pflüger u. Schenck, Pflüger's Arch., Bd. 38, 1886, S. 325, F. Schenck, ebendas., Bd. 38, 1886, S. 511, Pflüger, Bd. 38, 1886, S. 503.

graduierten Cylinder (Ureometer) aufgefangenen Stickstoffes die Menge des zersetzten Harnstoffes berechnen läßt. Da indessen dieses Verfahren manche Fehlerquellen in sich birgt und mit der Kjeldahlschen Bestimmung in Bezug auf zu erzielende Genauigkeit kaum verglichen werden kann, ist es seit der Einbürgerung der letzteren Methode, wie alle übrigen Harnstoff- und Stickstoffbestimmungen, aus der Litteratur der Stoffwechseluntersuchungen fast verschwunden.

Die erste Darstellung des Harnstoffes aus dem Urin, wenn auch im unreinen Zustande, ist schon Rouelle (1773) sowie Fourcroy und Vauquelin (1799) zu verdanken.

Jetzt wird derselbe aus dem Harn der Menschen oder viel vorteilhafter aus Hundeharn nach reichlicher Fleischfütterung etwa in folgender Weise gewonnen:

Um zunächst einen großen Teil der Harnsalze zu entfernen, setzt man zum Urin Barytmischung (vgl. S. 241), solange noch ein Niederschlag entsteht, und neutralisiert mittels verdünnter Schwefelsäure, falls der Harn durch den Zusatz des Baryts alkalisch geworden ist. Nach der Entfernung der Barytsalze wird das Filtrat zu einem dicken Syrup eingedampft. Derselbe ist mit dem 3fachen Volumen Weingeist zu versetzen und einen Tag stehen zu lassen. Hierauf filtriert man von den starkgefärbten Ausscheidungen ab und verjagt den Alkohol auf dem Wasserbade. Der wäßrige, syrupöse Rückstand wird durch Hineinstellen des Gefäßes in Eiswasser stark gekühlt und bei dieser Temperatur unter Umrühren mit ebenfalls gekühlter, farbloser Salpetersäure im Ueberschuß versetzt, worauf die Flüssigkeit zu einem Brei von salpetersaurem Harnstoff erstarrt. Versäumt man die Abkühlung, so erleidet man durch die reduzierende Einwirkung gewisser Harnbestandteile auf die Salpetersäure, unter Bildung von salpetriger Säure (vgl. S. 244), starke Verluste an Harnstoff. Der Krystallbrei wird nunmehr auf ein Saugfilter gebracht, von der Mutterlauge möglichst schnell und vollkommen befreit und mit etwas kalter Salpetersäure ausgewaschen, bis die ablaufende Flüssigkeit nur noch wenig gefärbt ist. Hierauf übergießt man den fast trocken gewordenen salpetersauren Harnstoff in einer geräumigen Porzellanschale mit heißem Wasser und trägt in die Lösung unter Umrühren reines Bariumkarbonat in kleinen Anteilen ein, bis keine Kohlensäure mehr entweicht und die Flüssigkeit die saure Reaktion verloren hat. Hierdurch ist der gesamte salpetersaure Harnstoff zersetzt worden. Die Masse enthält nunmehr außer salpetersaurem Baryt im wesentlichen nur noch Harnstoff. Um letzteren zu isolieren, wird nach dem Zusatz von etwas frisch ausgeglühter Tierkohle, welche den Rest des noch vorhandenen Farbstoffes aufnehmen soll, völlig zur Trockene gedampft und der Harnstoff mit absolutem Alkohol extrahiert. Derselbe krystallisiert aus der konzentrierten alkoholischen Flüssigkeit meist in farblosen Prismen heraus, welche durch Absaugen von der Flüssigkeit befreit und durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol völlig gereinigt werden.

Der käufliche Harnstoff wird übrigens ausschließlich synthetisch gewonnen, und zwar nach dem zuerst von Wöhler[1]) im Jahre 1828 verwendeten Prinzip, welches in der Folgezeit nicht nur für die Physiologie, sondern auch für die organische Chemie eine so hohe

1) Wöhler, Poggendorf's Annalen, Bd. 12, 1828, S. 253.

Bedeutung erlangt hat. Denn durch diese Darstellung des Harnstoffes wurde zunächst der Beweis geliefert, daß die Substanzen des Tierkörpers sich auch ohne Zuhilfenahme der sogenannten Lebenskraft künstlich herstellen lassen.

Es sind eine ganze Reihe verschiedener Darstellungsmethoden des Harnstoffes im Gebrauch, welche auf dem WÖHLER'schen Prinzip beruhen. In jedem Falle wird zunächst durch Oxydation von Ferrocyankalium [1]) oder käuflichem Cyankalium [2]) mittels Braunstein, Mennige oder Kaliumpermanganat cyansaures Kali erzeugt. Dieses laugt man mit Wasser aus, setzt die berechnete Menge Ammoniumsulfat hinzu und dampft die Flüssigkeit auf dem Wasserbade zur Trockene. Während des Eindampfens setzt sich das in der Lösung nunmehr enthaltene Ammoniumcyanat durch eine Umlagerung der Atome in den isomeren Harnstoff um $\left(C \equiv NO.NH_4 = CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}\right)$, welcher nach dem Verdunsten des Wassers durch Extrahieren mittels absoluten Alkohols isoliert wird.

Die übrigen Darstellungsmethoden des Harnstoffes besitzen nur theoretisches Interesse. So kann derselbe durch die Einwirkung von Kohlensäurechlorid (Phosgen) oder von Kohlensäureestern auf Ammoniak gewonnen werden:

$$CO\,Cl_2 + 2\,NH_3 = CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + 2\,ClH$$

$$CO\begin{matrix}OC_2H_5\\OC_2H_5\end{matrix} + 2\,NH_3 = CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + 2\,C_2H_5OH.$$

Ferner entsteht Harnstoff durch energische Wasserentziehung (Erhitzen mit metallischem Natrium) aus dem Ammoniumkarbonat. Der gebildete Harnstoff geht dann weiterhin unter nochmaliger Wasserabgabe in Cyanamid über [3]):

$$CO\begin{matrix}ONH_4\\ONH_4\end{matrix} - 2\,H_2O = CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}$$

$$CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} - H_2O = CN.NH_2$$

Umgekehrt kann man auch durch die wassereinführende Wirkung von Säuren aus dem Cyanamid zunächst wieder Harnstoff und dann die Ammoniaksalze der betreffenden Säuren erhalten [4]).

Ueber die Bedeutung und die quantitativen Verhältnisse der **Ammoniaksalze des Harns** gegenüber dem Harnstoff ist oben ausführlich berichtet worden.

Die absolute Menge des Ammoniaks beträgt im 24-stündigen Harn

---

1) WILLIAMS, Zeitschr. f. Chem., 1868, S. 351. Vgl. auch E. DRECHSEL, Anleitung zur Darstellung physiol.-chem. Präparate, 1889, S. 5, sowie F. RÖHMANN, Anleitung zum chemischen Arbeiten für Mediziner, 1890, S. 92.

2) VOLHARD, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 259, 1890, S. 377.

3) Vgl. FENTON, Journ. soc. chim., Bd. 41, 1882, S. 262, sowie EMICH, Monatshefte f. Chem., Bd. 10, 1889, S. 321.

4) MULDER u. SMIT, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 1634. DRECHSEL, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 11, 1875, S. 314.

beim gesunden Menschen und bei gemischter Kost im Mittel 0,7 g [1]). Indessen wechseln diese Mengen je nach der Ernährungsweise, indem bei reiner Fleischkost bedeutend mehr, bei vegetabilischer dagegen bedeutend weniger Ammoniak ausgeschieden wird [2]), welches mit der andauernden Alkalescenz des Harns durch fixe Alkalien fast gänzlich verschwindet [3]).

Unter pathologischen Verhältnissen wird nach unseren früheren Ausführungen eine Zunahme der Ammoniaksalze bei allen Krankheiten eintreten müssen, welche einen gesteigerten Eiweißzerfall und somit auch eine vermehrte Bildung von Schwefelsäure zur Folge haben. Dies ist besonders der Fall bei Fieberbewegungen [4]) und ganz speciell in gewissen Stadien des Diabetes [5]), wo außer der stark vermehrten Schwefelsäure noch bestimmte andere Säuren, wie Oxybuttersäure und Acetessigsäure im Harn auftreten und durch Ammoniak abgesättigt sind. Daß endlich auch die Ammoniakausscheidung bei gewissen Erkrankungen der Leber vermehrt ist, indem ein größerer oder geringerer Anteil des Harnstoffes im Urin durch Ammoniumlaktat substituiert ist, wurde bereits erwähnt (vgl. Teil I, S. 255).

Zur Bestimmung des Ammoniaks im Harn dient fast ausschließlich die Methode von Schlösing [6]), welche sehr genaue Resultate ergiebt. Um dieselbe auszuführen, giebt man etwa 25 ccm Harn in eine flache Glasschale mit steilen Wänden, legt auf dieselbe ein durch Biegen eines Glasstabes hergestelltes Dreieck, welches eine zweite kleinere Schale trägt, die aus einer Bürette mit etwa 25 ccm $^1/_5$ Normalschwefelsäure beschickt wird.

Das Ganze wird auf die mattgeschliffene Glasplatte eines glockenförmigen, nicht zu großen Exsikkators gestellt. Fügt man jetzt zu dem Harn etwa 20 ccm Kalkmilch und deckt die gut gefettete Glasglocke über den Apparat, so wird allmählich das gesamte im Harn befindliche Ammoniak in Freiheit gesetzt, ohne daß sich der Harnstoff oder die übrigen stickstoffhaltigen Harnbestandteile im geringsten verändern. Nach 3 Tagen ist aus dem Harn alles Ammoniak ausgetrieben und von der Schwefelsäure vollkommen absorbiert worden. Man färbt die saure Flüssigkeit mit Cochenilletinktur und titriert mit $^1/_5$ Normalnatronlauge zurück, bis der Neutralitätspunkt erreicht ist.

1) Neubauer, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 64, 1852, S. 177, sowie Neubauer u. Vogel's Harnanalyse, 9. Aufl., 1890, S. 27.

2) Coranda, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 12, 1880, S. 76. Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 19.

3) Vgl. S. 222.

4) Vgl. besonders Hallervorden, Ueber Ausscheidung von Ammoniak im Urin bei pathologischen Zuständen, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 12, 1880, S. 237. K. Bohland, Pflüger's Arch., Bd. 43, 1888, S. 68. G. Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 30.

5) Vgl. Hallervorden, Ueber die Ausscheidung von Ammoniak im Urin, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 12, 1880, S. 237. Stadelmann, Ueber die Ursachen der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Diabetes etc., ebendas., Bd. 17, 1883, S. 419. Ferner O. Minkowski, ebendas., Bd. 18, 1884, S. 37 und Wolpe, ebendas., Bd. 21, 1886, S. 159.

6) Vergl. hierüber namentlich Neubauer und Vogel, Harnanalyse, 9. Aufl., 1890, S. 458, sowie Neubauer, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 64, 1852, S. 177.

Die ermittelte Differenz an Schwefelsäure ergiebt die Menge des Ammoniaks. 1 ccm $^1/_5$ Normalschwefelsäure bindet 0,0034 g Ammoniak.

Zum qualitativen Nachweis des Ammoniaks im Harn bringt man eine Probe desselben mit überschüssiger Kalkmilch in ein Kölbchen, welches mit einem nach unten röhrenförmig verjüngten, oben geschlossenen kurzen Glascylinder in Verbindung steht. Enthält der Harn Ammoniak, so wird ein Stückchen angefeuchtetes Curcumapapier, welches sich in dem cylindrischen Aufsatz des Kolbens befindet, allmählich braun gefärbt.

Die Harnsäure ($C_5H_4N_4O_3$) ist im menschlichen Urin bereits 1776 von SCHEELE entdeckt worden. Sie kommt in wechselnder Menge im Harn aller Säugetiere vor. Speciell ist sie im Urin vom Rind[1], Schwein[2], Kamel[3], Pferd[4], von der Ziege[5], vom Schaf[6] und vom Kaninchen[7] nachgewiesen. Bei manchen Fleischfressern, wie beim Hund und der Katze, bildet sie dagegen keinen konstanten Harnbestandteil[8] und ist nur meistens im Urin dieser Tiere vorhanden[9], namentlich bei animaler Kost[10]. Ob dieses zeitweise Fehlen der Harnsäure beim Hund und der Katze auf eine mangelnde Oxydation der Nukleïnbasen, wie bei den Amphibien und Fischen, oder auf eine weitere Oxydation der Harnsäure zu Kohlensäure und Harnstoff zurückgeführt werden muß, ist nicht festgestellt.

Auch beim Menschen ist die absolute Menge der Harnsäure keineswegs eine feststehende. Sie wechselt in erster Linie individuell und schwankt zwischen 0,2—1,4 g in der täglichen Harnmenge. Doch werden meist 0,8 g gefunden[11].

Im übrigen sind die Verhältnisse, von denen das Steigen und Fallen der Harnsäureausscheidung beim Menschen abhängt, trotz zahlreicher Untersuchungen, noch wenig aufgeklärt. Mit einem vermehrten Eiweißumsatz nimmt die Harnsäure im Urin nicht immer entsprechend zu[12]. Es scheint, daß hierbei die Art der Eiweißnahrung eine ge-

---

1) BRÜCKE, Müller's Arch. 1842, S. 91. G. MEISSNER u. SHEPARD, Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure im Tierorganismus, 1866, S. 81. F. MITTELBACH, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 465.

2) E. MEISSL u. F. STROHMER, Monatshefte f. Chemie, Bd. 4, 1883, S. 10. G. SALOMON, Du Bois' Arch., 1884, S. 175 und Virchow's Arch., Bd. 95, 1884, S. 527. F. MITTELBACH, a. a. O.

3) BRAND, Zeitschr. f. rat. Med., Bd. 31, 1867, S. 344.

4) MEISSNER u. SHEPARD, a. a. O. F. MITTELBACH, a. a. O.

5) MEISSNER u. SHEPARD, a. a. O.

6) MITTELBACH, a. a. O.

7) MEISSNER u. SHEPARD, a. a. O.

8) SANARELLI, Chem. Centralblatt, 1887, S. 804.

9) STADTHAGEN, Virchow's Arch., Bd. 109, 1887, S. 418.

10) G. MEISSNER, Zeitschr. f. rat. Med., Bd. 31, 1867, S. 306.

11) E. SCHULTZE, Pflüger's Arch., Bd. 45, 1889, S. 427. E. SALKOWSKI, Virchow's Arch., Bd. 117, 1889, S. 572.

12) C. v. NOORDEN, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, 1893, S. 54. Hier findet sich die gesamte Litteratur Vergl. ferner C. DAPPER, Ueber Harnsäureausscheidung beim gesunden Menschen unter verschiedenen

wisse Rolle spielt. Fleischnahrung hat im Gegensatz zu vegetabilischer Eiweißnahrung im allgemeinen ein deutlicheres Ansteigen der absoluten Harnsäuremenge zur Folge [1]).

Ebensowenig ausgeprägt wie in der Norm, sind die Verhältnisse der Harnsäureausscheidung bei Krankheiten. Die ältere Anschauung, daß im Fieber die Harnsäure im Verhältnis zum Harnstoff stets vermehrt sei, scheint widerlegt zu sein. Nur bei akuten, kritisch oder mit beschleunigter Lysis endenden Krankheiten (insbesondere Pneumonie) erfährt nach dem Fieberabfall die Harnsäuremenge eine Steigerung [2]).

Einseitig vermehrt findet sich ferner die Harnsäure im Urin bei der Leukämie, wo nachweislich eine abnorm große Zahl von weißen Blutkörperchen zerfällt, und daher auch mehr Kernnukleïne als Material für eine Oxydation zu Harnsäure disponibel werden. Tagesmengen von 5 g Harnsäure sind bei dieser Krankheit keine Seltenheit [3]). Bemerkenswert ist die Thatsache, daß Chiningaben bei Leukämikern die Ausscheidung der Harnsäure sowohl als auch der Nukleïnbasen im Harn vermindern [4]). Nun ist aber bekannt, daß Chinin die Lebensthätigkeit der Gewebe hemmt (vgl. Teil I, S. 16 u. S. 288) und infolgedessen den Zerfall der Leukocyten einschränkt. Dieser Parallelismus zwischen dem Auftreten der Harnsäure und den Nukleïnbasen ist eine Stütze für die Anschauung, daß beide gleicher Abstammung sind (vgl. S. 235 u. 236).

Eine zeitweilige Verminderung der Harnsäureausscheidung wurde früher als Ursache der Arthritis urica allgemein angenommen [5]). Man stellte sich vor, daß bei derselben die Urate in abnormer Menge im Blute kreisten und so Gelegenheit fänden, sich in bestimmten Geweben wie dem Periost, der Haut und namentlich dem Gelenkknorpel niederzuschlagen, wo die kreidigen Ablagerungen schon 1797 von Wollaston als harnsaure Salze erkannt wurden.

Neuere Untersuchungen haben indessen trotz einer Unzahl gegenteiliger Angaben einwandsfrei festgestellt, daß sich die Ausscheidung der Harnsäure bei den Gichtikern in denselben weiten Grenzen bewegt, wie beim Gesunden. Die Urate sind bei dieser Krankheit im Urin weder in irgend einem Stadium abnorm vermindert, noch ver-

---

Ernährungsverhältnissen, bei v. Noorden, Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel des gesunden und kranken Menschen, 1893, Heft II.

1) Vergl. besonders A. Hermann, Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von Nahrungs- u. Genußmitteln etc., Arch. f. klin. Med., Bd. 43, 1888, S. 273.

2) Bartels, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 1, 1866, S. 1. Gerdes, Ueber Stickstoff- und Harnsäureausscheidung bei verschiedenen Krankheiten, Inaug.-Diss. Bonn 1890. v. Noorden, Lehrbuch, S. 211—213.

3) Ebstein, Verhandl. des VIII. Congr. f. innere Med., 1889, S. 143. Die übrige Litteratur findet sich bei v. Noorden, Lehrbuch, S. 350.

4) M. Kumagawa, Ueber die Wirkung einiger antipyretischer Mittel etc., Virchow's Arch., Bd. 113, 1888, S. 134 u. ff. Horbaczewski, Beiträge zur Kenntnis der Bildung von Harnsäure und der Xanthinbasen, sowie der Entstehung der Leukocytosen im Säugetierorganismus, Monatshefte f. Chem., Bd. 12. 1891, S. 221.

5) Vgl. namentl. Garrod, Die Natur und Behandlung der Gicht, Würzburg 1861.

mehrt. Ebenso hat sich im Blut der Gichtiker mit Sicherheit eine Vermehrung der Harnsäure nicht erkennen lassen.

Nach v. NOORDEN [1]) spielt denn auch die cirkulierende Harnsäure in der Vorgeschichte der gichtischen Entzündungen und Harnsäureablagerungen keine Rolle. Dieser Forscher ist vielmehr der Meinung, daß der gichtische Prozeß auf eine specifische örtliche Erkrankung der betreffenden Gewebe zurückzuführen ist. Es kommt zu Veränderungen, welche teils den Charakter der Entzündung, teils der Nekrose tragen. Diesen Vorgängen ist aber ein charakteristischer Stempel insofern aufgeprägt, als Harnsäure aus dem Material der erkrankten Zellen entstehen kann, wiewohl dies nicht unter allen Umständen nötig ist. So kommt es, je nach der Akuität des Prozesses und anderen Verhältnissen, in den gichtisch erkrankten Teilen zu reichlicher, spärlicher oder auch gar keiner Harnsäureablagerung. Die aber einmal gebildete Harnsäure bleibt an Ort und Stelle liegen, weil sie in den Säften — trotz deren Alkalescenz — unlöslich ist. Diese Hypothese beruht zum Teil auf den Untersuchungen von EBSTEIN [2]), welcher zweifellos dargethan hat, daß entzündliche und nekrotisierende Prozesse in den Geweben Vorbedingung für die Harnsäureablagerung sind, und ferner, daß es specifisch gichtische Entzündungen ohne Harnsäureniederschläge giebt. Für die NOORDEN'sche Anschauung spricht ganz besonders auch die Thatsache, daß bei der Leukämie, wo nachweislich die in den Säften cirkulierende Harnsäure vermehrt ist, es niemals zur Ablagerung von Uraten in irgend welchen Geweben kommt.

Mit dieser neueren Auffassung über die Ursache der Gicht wird allerdings den üblichen therapeutischen Maßnahmen gegen dieses Leiden jeder rationelle Hintergrund entzogen. Man beabsichtigt bekanntlich durch reichliche Zufuhr von alkalischen Wässern (Wiesbadener „Gichtwasser“, die Quellen von Wildungen, Vichy, Fachingen, Salzbrunn, Ems, Karlsbad, Neuenahr etc.) die Alkalescenz der Säfte zu erhöhen und dadurch die krankhaften Harnsäureablagerungen zu verhindern oder gar wieder in Lösung zu bringen. Dieses Verfahren hat aber nur einen Sinn, wenn thatsächlich ein Harnsäureüberschuß im Blute kreisen würde, was nicht der Fall ist. Aber selbst wenn die ältere Anschauung, welche eine Harnsäureausfällung als Ursache der Gicht annimmt, zutreffend wäre, widerspricht doch die Vorstellung, daß es möglich sei, durch Einnehmen von Natriumkarbonat den Gehalt des Blutes an Alkali willkürlich zu erhöhen, den thatsächlichen Verhältnissen und ist nicht vereinbar mit der regulierenden Funktion der Nieren, welche dafür sorgen, daß die Zusammensetzung und somit auch der Alkaligehalt des Blutes unter allen Umständen ein ganz bestimmter bleibt, indem jeder Ueberschuß an aufgenommenen Alkalien sogleich in den Harn befördert wird [3]).

Die Behauptung, daß Alkalescenzschwankungen des Blutes im Krankheitsbilde der Gicht eine wesentliche Rolle spielen und das

1) C. v. NOORDEN, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, 1893, S. 432—440.

2) EBSTEIN, Die Natur und Behandlung der Gicht, Verhand. des VIII. Congr. f. innere Med., 1889, S. 133.

3) Vgl. S. 222 u. 223.

Werden und Vergehen der Gichtknoten beeinflussen, steht nach v. NOORDEN[1]) „auf derselben Stufe, wie der Glaube, daß alkoholische Getränke das Fett der Gewebe und saure Arzneien den Kalk der Osteophyten und der Trichinenkapsel lösen, oder daß man durch Austernschalen ein Carcinom zur Verkalkung bringen und durch das Trinken einer verdünnten Eisenchloridlösung die Blutung einer Lungenarterie stillen könne. Ueberdies spricht die klinische Erfahrung, die absolute Immunität der Gichtknoten gegen Alkalidarreichung deutlich genug." Die angeblich günstige Statistik der Badeärzte will gegenüber diesen kritischen Erwägungen wenig besagen. Denn Heilerfolge stehen bekanntlich auch den „Homöopathen" zur Seite.

Noch weniger zu rechtfertigen ist die Verordnung gewisser Specifica gegen die Gicht, wie das neuerdings empfohlene Piperazin (Diäthylendiamin $C_4H_{10}N_2$) oder das schon lange in Gebrauch stehende, aber keineswegs ungiftige Lithiumkarbonat. Da diese Substanzen im Reagenzglase die Harnsäure verhältnismäßig leicht lösen, so hat man irrtümlich geglaubt, daß diese lösende Eigenschaft auch für den Organismus in Betracht käme, wenn man dem Patienten einige Decigramme Lithiumkarbonat darreichte oder gar Mineralwässer verordnete, die ein Centigramm Lithium im Liter enthalten. BUNGE[2]) bemerkt hierzu sehr richtig: „Bei dieser naiven Idee handelt es sich einfach um ein Ignorieren des BERTHOLLET'schen Gesetzes. Wir wissen, daß in Lösungen von Basen und Säuren jede Säure auf alle Basen sich verteilt nach Maßgabe ihrer Massen. Von der Harnsäure wird also nur der allerkleinste Teil an Lithium gebunden sein, der größte Teil an die verhältnismäßig so große Menge von Natron, die wir als Kochsalz einführen. Der größte Teil des Lithiums aber wird an das Chlor des Kochsalzes, an Schwefelsäure und Phosphorsäure gebunden im Harn auftreten. Die Löslichkeit der Harnsäure wird nicht vermehrt werden." Zum Ueberfluß gelangt das Lithiumkarbonat gar nicht als solches zur Resorption, sondern wird schon durch die Salzsäure des Magensaftes in Chlorlithium umgewandelt.

Die Ursachen der Gicht sind durchaus dunkel. Anscheinend spielen Alkoholmißbrauch und Erkältungen hierbei eine Rolle. Dagegen ist die Anschauung, daß einseitiger Fleischgenuß zum Gichtleiden disponiere, gewiß unbegründet, wenn auch nicht geleugnet werden kann, daß Alkoholiker zum vorwiegenden Fleischgenuß hinneigen.

Ueber die Eigenschaften der Harnsäure ist folgendes zu bemerken. Dieselbe bildet ein schneeweißes Pulver, welches aus durchsichtigen rhombischen Täfelchen besteht. Dagegen ist die aus dem Harn sich abscheidende Harnsäure immer mit Farbstoff beladen und daher mehr oder weniger braunrot gefärbt. Auch ist unter diesen Umständen die Krystallform der Harnsäure verändert. Dieselbe bildet meist die Form von kurzen dicken, oft durchwachsenen oder rosettenförmig angeordneten Wetzsteinen. Ferner ist eine sogenannte Tonnen-, Kamm- und Hantelform nicht selten. Von Alkohol und von Aether wird die Harnsäure nicht gelöst. Dagegen löst sich von dieser Säure etwa ein halbes Gramm in einem Liter siedenden Wassers, während kaltes Wasser nur den zehnten Teil hiervon aufzunehmen vermag.

---

1) V. NOORDEN, Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1893, S. 441.
2) BUNGE, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1894, S. 330.

Die gleichzeitige Gegenwart von Harnstoff vermehrt die Löslichkeit der Harnsäure in Wasser bedeutend [1]).

Die Harnsäure ist zweibasisch und bildet daher neutrale und saure Salze. Das neutrale Natronsalz und noch mehr das neutrale Kalisalz sind in Wasser bei jeder Temperatur verhältnismäßig leicht löslich, während die sauren Salze der fixen Alkalien bei Körpertemperatur nur in mäßiger Menge, in der Kälte dagegen sehr wenig löslich sind (vergl. S. 227). Fügt man daher zu einer verdünnten Lösung von neutralem Natriumurat in der Kälte tropfenweise schwache Essigsäure, so wird zunächst saures Urat und dann freie Harnsäure gefällt. Während sich das erstere beim Erwärmen der Flüssigkeit wieder löst, ist dies bei der Harnsäure nur sehr unvollkommen der Fall.

Die harnsauren Salze der alkalischen Erden und der meisten Schwermetalle sind sehr schwer löslich. Dasselbe gilt auffallender Weise auch für die Ammoniaksalze. Versetzt man daher eine Auflösung von neutralem Natriumurat mit überschüssigem Salmiak, so entsteht sogleich ein gelatinöser Niederschlag von harnsaurem Ammoniak.

Eine vollkommene Fällung der Harnsäure aus ihren Lösungen wird durch Salzsäure und Phosphorwolframsäure, sowie durch eine konzentrierte Lösung von Pikrinsäure in Alkohol erreicht [2]).

In neutraler oder alkalischer Lösung wird die Harnsäure bei der Einwirkung von Ozon, Kaliumpermanganat, oder beim Erwärmen mit Quecksilber- oder Kupferoxyd unter Abspaltung von Kohlensäure in Allantoïn übergeführt [3]). Deshalb vermag auch die Harnsäure überschüssige FEHLING'sche Flüssigkeit beim Kochen zu reduzieren:

$$\underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3} + O + H_2O = \underset{\text{Allantoïn}}{C_4H_6N_4O_3} + CO_2$$

Behandelt man das Allantoïn noch weiter mit den angeführten oxydierenden Agentien, so liefert es Harnstoff und Oxalsäure.

Bei vorsichtiger Oxydation mittels kalter konzentrierter Salpetersäure oder mittels Chlorwasser entsteht dagegen aus der Harnsäure, ebenso wie aus dem Xanthin (vergl. Teil I, S. 43), unter Aufnahme von Sauerstoff und Wasser Alloxan (Mesoxalylharnstoff) und Harnstoff:

$$\underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3} + O + H_2O = \underset{\text{Alloxan}}{\begin{matrix} CO-NH \\ | \\ CO \\ | \\ CO-NH \end{matrix} \!\!> CO} + CO\begin{matrix} NH_2 \\ NH_2 \end{matrix}$$

Diese Thatsache würde zu der Annahme berechtigen, daß die Harnsäure ein Alloxan vorstellt, in welchem ein Sauerstoffatom durch den zweiwertigen Harnstoffrest

$$C\!\!<\!\begin{matrix} NH \\ | \\ NH \end{matrix}$$

vertreten sei und ihr demnach folgende Strukturformel zukäme:

1) Vgl. G. RÜDEL, Zur Kenntnis der Lösungsbedingungen der Harnsäure im Harn, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 30, 1892, S. 469.

2) JAFFE, Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure im normalen Harn erzeugt, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 391.

3) A. CLAUS, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 227.

```
CO————NH\
|          \
C(C NH )    >CO.
|   NH     /
CO————NH/
```

Denn durch Aufnahme von einem Atom Sauerstoff und einem Molekül Wasser würde in der That aus einem derartigen Komplex Alloxan und Harnstoff entstehen müssen [1]).

Indessen ist die Konstitution der Harnsäure doch eine andere, wie zuerst MEDICUS [2]) und später EMIL FISCHER [3]) nachgewiesen haben. Die Struktur der Harnsäure entspricht nämlich durchaus derjenigen des ihr so nah verwandten und nur um ein Sauerstoffatom ärmeren Xanthins, dessen Formel ebenfalls durch EMIL FISCHER festgestellt ist:

```
   /NH——CH                        /NH——CO
  /      ||                      /      |
CO       C——NH\               CO        C——NH\
  \      |      >CO              \      ||     >CO
   \NH——C===N /                   \NH——C——NH/
      Xanthin                          Harnsäure
```

Daß die oben mitgeteilte, einfachere Strukturformel für die Harnsäure nicht die zutreffende ist, wird namentlich dadurch begründet, daß sich aus der Harnsäure je nach den Bedingnngen durch direkte Methylierung zwei verschiedene isomere Monomethylharnsäuren darstellen lassen, von denen die eine bei der Oxydation Methylalloxan und Harnstoff, die andere dagegen Alloxan und Methylharnstoff liefert. Mithin können die Imidgruppen der Harnsäure nicht gleichwertig sein, was aber bei der Annahme einer symmetrischen Formel der Fall sein müßte. Es bleibt daher nur die zuletzt angeführte, dem Xanthin entsprechende unsymmetrische Strukturformel übrig, mit deren Hilfe sich auch alle Umsetzungen der Harnsäure leicht erklären lassen.

Nach dieser Formel würde die Harnsäure als das Diureïd einer Trioxyakrylsäure $C^{OH}_{OH} = C.OH - COOH$ aufzufassen sein, während das Xanthin das Diureïd der Dioxyakrylsäure $(CH.OH = C.OH - COOH)$ ist.

Wenn man alkalische Harnsäurelösung monatelang an der Luft stehen läßt, oder aber durch die kochende Flüssigkeit einen Luftstrom leitet, so entsteht unter Aufnahme von Sauerstoff und Wasser das Alkalisalz eines Oxydationsproduktes der Harnsäure, der sogenannten „Uroxansäure“, deren Constitution noch nicht festgestellt ist:

$$\underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3} + O + 2H_2O = \underset{\text{Uroxansäure}}{C_5H_8N_4O_6}$$

---

1) Vgl. hierüber WÖHLER und LIEBIG, Ann. d. Chem. und Pharm., Bd. 26, 1838, S. 241, sowie BAEYER, ebendas., Bd. 127, 1863 u. Bd. 130, 1864, S. 129.

2) MEDICUS, Ann. d. Chem. und Pharm., Bd. 175, 1875, S. 236.

3) EMIL FISCHER, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 17, 1884, S. 328 und S. 1776.

Uroxansaures Natron bildet sich auch, wenn man zu einer alkalischen, möglichst kaltgehaltenen Harnsäurelösung Kaliumpermanganat in kleinen Anteilen giebt[1]).

Aus der Uroxansäure geht dann weiter unter verschiedenen Umständen, namentlich aber durch anhaltendes Kochen der alkalischen Lösung unter Abspaltung von Ammoniak und Kohlensäure „Oxonsäure" hervor:

$$\underset{\text{Uroxansäure}}{C_5H_8N_4O_6} = \underset{\text{Oxonsäure}}{C_4H_5N_3O_4} + NH_3 + CO_2$$

Gegen reduzierende Agentien ist die Harnsäure sehr beständig. Selbst bei monatelanger Einwirkung von Natriumamalgam bleibt die Säure in der alkalischen Lösung völlig unverändert und geht nicht in Xanthin über, wie man erwarten sollte[2]). Diese Beständigkeit der Harnsäure gegen Reduktionsmittel ist für die absolute Feststellung ihrer Konstitution um so ungünstiger, als es auch umgekehrt nicht gelingt, das Xanthin oder eine andere Nukleïnbase durch künstliche Oxydation in Harnsäure überzuführen. Stets tritt hierbei eine Spaltung in Alloxan und Harnstoff ein. Nur im Tierkörper scheint sich nach unseren früheren Ausführungen diese Oxydation der Xanthinbasen zu Harnsäure ohne gleichzeitige Spaltung zu vollziehen.

Verdampft man eine Spur Harnsäure mit wenigen Tropfen Salpetersäure auf dem Deckel eines Porzellantiegels über der freien Flamme zur Trockene, so hinterbleibt ein gelber bis ziegelroter Rückstand. Giebt man zu einer erkalteten Masse einen Tropfen Ammoniak, so entsteht eine schön rote Färbung von purpursaurem Ammoniak, welch letzteres nach der Uebersättigung mit Natronlauge in das blauviolette Natronsalz übergeht (Murexidprobe). Beim Erwärmen tritt sogleich und dauernd Entfärbung ein (Unterschied von Guanin und Xanthin, welche eine der Murexidprobe entsprechende Farbenreaktion geben)[3]).

D i e D a r s t e l l u n g d e r H a r n s ä u r e aus dem Urin beruht auf ihrer ziemlich ausgiebigen Fällbarkeit, wenn man den Harn mit Salzsäure übersättigt (5 ccm konz. Salzsäure auf 100 ccm Harn) und dann 48 Stunden stehen läßt. Durch Auflösen in verdünnter Natronlauge, Entfärbung der erhitzten Flüssigkeit mit Tierkohle und Ausfällung mit Salzsäure kann man sie völlig rein gewinnen.

Indessen wird zur Darstellung der Harnsäure wohl kaum jemals der Harn verwendet. Vielmehr dienen hierzu am bequemsten die käuflichen Schlangenexkremente aus den Menagerien.

Um diese auf Harnsäure zu verarbeiten, werden die zerkleinerten Kotballen so lange mit verdünnter Kalilauge gekocht, bis kein Ammoniak mehr entweicht. Das ausgeschiedene saure harnsaure Kali wird mit Wasser gewaschen, in warmer Kalilauge aufgenommen und hieraus die freie Harnsäure durch Uebersättigung mit Salzsäure zur

---

1) Vgl. besonders E. SUNDWIK, Ueber Uroxansäure und Oxonsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 335. Hier finden sich die älteren Angaben von STÄDELER, STRECKER, MEDICUS und MULDER besprochen.

2) EMIL FISCHER, Ueber die Harnsäure, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 17, 1884, S. 329.

3) Vgl. Teil I, S. 43.

Ausscheidung gebracht. In ähnlicher Weise gestaltet sich die bedeutend weniger zweckmäßige Darstellung der Harnsäure aus Guano [1]).

Eine künstliche Darstellung der Harnsäure aus anderen Verbindungen läßt sich nach HORBACZEWSKI [2]) in mehrfacher Weise bewerkstelligen.

Daß sie beim Zusammenschmelzen von Harnstoff und Glykokoll sich bildet, wurde bereits mitgeteilt (vgl. S. 232). Ebenso ist ihre Darstellung von Trichlormilchsäureamid mit Harnstoff schon erwähnt worden (vgl. Teil I, S. 255):

$$3\,CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + CH_2.NH_2.COOH = C_5H_4N_4O_3 + 3\,NH_3 + 2\,H_2O$$

Glykokoll — Harnsäure

$$2\,CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + C_3Cl_3O_2H_2.NH_2 = C_5H_4N_4O_3 + H_2O + Cl.NH_4 + 2\,ClH$$

Trichlormilchsäureamid — Harnsäure

Bedeutend glatter scheint die Harnsäuresynthese nach BEHREND und ROOSEN [3]) zu verlaufen. Diese Forscher erhielten Harnsäure in reichlicher Ausbeute durch Kondensation von Isodialursäure mit Harnstoff bei der Gegenwart von Schwefelsäure:

```
   ,NH—CO                                ,NH—CO
  /     |                               /     |
CO<     C(OH) + CO<NH2  = CO<           C—NH\
  \     |          NH2      \     ‖         >CO + 2H2O
   `NH—C(OH)                `NH—C—NH/
  Isodialursäure               Harnsäure
```

Eine quantitative Bestimmung der Harnsäure im Urin von völlig befriedigender Exaktheit ist zur Zeit nicht bekannt [4]).

Nach den gebräuchlichen Methoden wird die Harnsäure entweder direkt aus dem Harn durch Salzsäure gefällt, oder es geht besser dieser Fällung eine ziemlich umständliche Isolierung der Harnsäure voraus, welche schließlich als eine Lösung von harnsaurem Natron erhalten wird. Aus dieser Flüssigkeit ist dann die Harnsäure wie vorher durch Salzsäure abzuscheiden, auszuwaschen, zu trocknen und zu wägen.

Einen Uebelstand bei diesen Bestimmungen bildet in beiden Fällen die Eigenschaft der Harnsäure, in wäßrigen Flüssigkeiten nicht ganz unlöslich zu sein. Man muß daher das Volumen des Harns, be-

---

1) STRECKER, Ann. d. Chem. und Pharm., Bd. 118, 1861, S. 152. Vgl. auch SALKOWSKI, Practicum der physiologischen Chemie, 1893, S. 205.

2) HORBACZEWSKI, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 15, 1882, S. 2678 sowie Monatshefte f. Chemie, Bd. 8, 1887, S. 201 und 584.

3) BEHREND und ROOSEN, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 21, 1888, S. 999 und Ann. d. Chem. und Pharm., Bd. 251, 1888, S. 235.

4) Inwieweit die neuerdings von M. KRÜGER vorgeschlagene Methode — Fällung der Harnsäure in der Siedhitze mittels Kupfersulfat und Natriumbisulfit unter Zusatz von Bariumchlorid — den Anforderungen entspricht, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Vgl. M. KRÜGER, Zeitschr. f. physiol. Chem, Bd. 20, 1895, S. 172, sowie M. KRÜGER und C. WULFF, ebendas., S. 181 u. ff.

ziehungsweise der Flüssigkeit, aus welcher die Harnsäure sich niedergeschlagen hat, einschließlich der Waschwässer messen und mit Berücksichtigung der Lösungsverhältnisse zu den gefundenen Werten das in Lösung gebliebene Harnsäurequantum addieren.

Nach der älteren Methode [1]) setzt man zu 200 ccm des eventuell vorher von Eiweiß zu befreienden Harns 20 ccm konz. Salzsäure. Nach 48 Stunden wird die ausgeschiedene Harnsäure auf einem gewogenen kleinen Filter sorgfältig gesammelt, mit Wasser, bis dasselbe keine Chlorreaktion mehr giebt, und dann mit Alkohol gewaschen, weiter 3 Stunden bei 110° C getrocknet und endlich samt dem Filter zwischen zwei auf einander geschliffenen Uhrgläsern gewogen. Für je 10 ccm Filtrat und Waschwasser sind 0,00038 g Harnsäure zu addieren. Zu bemerken ist, daß sehr verdünnte Harne vor dem Salzsäurezusatz bis zur Dichte 1020 einzudampfen sind und daß andererseits sehr konzentrierte Harne bis zu diesem spezifischen Gewicht verdünnt werden müssen. Ferner ist das Verfahren für diabetische Harne nicht anwendbar, da sich aus diesen die Harnsäure nur sehr unvollkommen abscheidet. Inwieweit bei Berücksichtigung der angegebenen Kautelen und bei geeigneten Harnen die Resultate mit denen der folgenden Methode übereinstimmen, ist noch keineswegs ausgemacht.

Das neuere Verfahren der vorherigen Isolierung der Harnsäure nach SALKOWSKI [2]) und E. LUDWIG [3]) beruht auf der Fällbarkeit der Harnsäure durch ammoniakalische Silberlösung, während die Chloride des Harns in dieser Flüssigkeit gelöst bleiben.

Man setzt im verschließbaren Meßcylinder zu 200 ccm Harn, dessen specifisches Gewicht annähernd 1020 betragen muß, zur Ausfällung der Phosphorsäure 50 ccm Magnesiamixtur [4]), füllt mit Wasser bis auf 300 ccm auf, schüttelt durch und filtriert sofort durch ein trockenes Faltenfilter 225 ccm (= 150 ccm Harn) ab. Dieses Filtrat wird mit 15 ccm einer ammoniakalischen 3-proz. Silberlösung versetzt, worauf sich ein flockiger, gelatinöser Niederschlag von harnsaurer Silber-Magnesia bildet. Nach dem erfolgenden völligen Absetzen des Niederschlages überzeugt man sich, daß die Flüssigkeit überschüssiges Silbernitrat enthält. Dies läßt sich ohne weiteres an der Fällung von Chlorsilber erkennen, welche auftritt, wenn man eine Probe der ammoniakalischen, über dem Niederschlage stehenden Flüssigkeit mit Salpetersäure ansäuert. Sollte keine Trübung entstehen, so macht man die Probe wieder mit Ammoniak alkalisch, gießt sie zur Hauptmenge zurück und setzt dann noch einige Kubikcentimeter Silberlösung hinzu.

Nunmehr wird die harnsaure Silber-Magnesia auf einem Saug-

---

1) HEINTZ, Ann. d. Chem. und Pharm., Bd. 130, 1864, S. 179 und besonders noch SCHWANERT, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 5, 1872, S. 316.

2) SALKOWSKI, Ueber die Bestimmung der Harnsäure, Pflüger's Arch., Bd. 5, 1872, S. 210.

3) E. LUDWIG, Wiener medic. Jahrbücher, 1884, S. 597 und Zeitschr. f. analytische Chemie, Bd. 24, 1885, S. 637.

4) 100 g Magnesiumchlorid werden in Wasser gelöst, starke Ammoniakflüssigkeit und soviel konzentrierte Salmiaklösung hinzugefügt, daß eine klare Flüssigkeit entsteht. Das Gemisch wird auf 1 l aufgefüllt.

filter gesammelt, mit ammoniakalischem Wasser bis zum Verschwinden des Silbers und des Chlors im Filtrat ausgewaschen und ohne Beschädigung des Filters möglichst vollkommen in ein Becherglas gespritzt. Durch dasselbe Filter läßt man sodann 20 ccm Schwefelnatriumlösung [1]), welche mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und zum Sieden erhitzt wurde, auf den Silberniederschlag fließen, wäscht mit heißem Wasser nach und erwärmt das Becherglas unter Umschwenken noch einige Zeit auf dem Wasserbade. Die farblose Flüssigkeit enthält nunmehr alle Harnsäure als harnsaures Natron, während der dunkle Niederschlag aus Silbersulfid besteht. Nach dem Erkalten filtriert man das Natriumurat ab, wäscht mit heißem Wasser nach, säuert das Filtrat mit Salzsäure an, dampft auf etwa 15 ccm ein, setzt noch etwas Salzsäure hinzu und läßt die Flüssigkeit 24 Stunden stehen. Die hierauf ausgeschiedene Harnsäure wird auf einem gewogenen Filter (am besten Glaswollfilter) gesammelt, wie oben erst mit Wasser, dann mit Alkohol gewaschen, bei 115° C getrocknet und gewogen. Zu dem gefundenen Wert sind für je 10 ccm Filtrat und Waschwasser 0,00048 g Harnsäure zu addieren.

Nach der von SALKOWSKI [2]) angegebenen Modifikation dieses Verfahrens zerlegt man die harnsaure Silber-Magnesia nicht durch Schwefelnatrium, sondern nach dem Suspendieren des Niederschlages in etwa 250 ccm angesäuertem Wasser durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in die Flüssigkeit. Letztere nimmt beim folgenden Erhitzen zum Sieden alle Harnsäure auf, welche durch Filtration von dem zurückbleibenden und mit heißem Wasser auszuwaschenden Silbersulfid getrennt wird. Nach dem Eindampfen des Filtrats auf etwa 15 ccm säuert man dasselbe mit Salzsäure an und verfährt zur Reinigung und Wägung der ausgeschiedenen Harnsäure wie vorher.

Endlich soll erwähnt werden, daß man versucht hat, die Wägung der Harnsäure ganz zu umgehen und dieselbe durch Titration zu bestimmen [3]).

Das Verfahren setzt voraus, daß die harnsaure Silber-Magnesia eine konstante Zusammensetzung besitzt und auf 1 Molekül Harnsäure 1 Atom Silber enthält.

Zur Ausführung der Operation sollte das nach dem oben geschilderten Verfahren dargestellte und sorgfältig ausgewaschene Magnesium-Silberurat in stark verdünnter Salpetersäure gelöst und in dieser Flüssigkeit das Silber nach dem Zusatz von einigen Tropfen schwefelsauren Eisenoxyds durch Titration mit Rhodanammonlösung bestimmt werden. Indessen ist die Annahme einer konstanten Zusammensetzung des Magnesium-Silberurats, auf welcher dieses Titrierverfahren beruht, von einigen Autoren entschieden bestritten worden [4]).

---

1) 10 g reinstes Natronhydrat werden zum Liter gelöst, die eine Hälfte der Flüssigkeit mit Schwefelwasserstoff vollkommen gesättigt und mit der anderen Hälfte wieder gemischt.

2) Vgl. SALKOWSKI und LEUBE, Die Lehre vom Harn, Berlin 1882, S. 27, sowie SALKOWSKI, Practicum der physiol. Chemie, 1893, S. 241.

3) HAYCRAFT, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 25, 1886, S. 165. Ferner A. HERRMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 496, sowie CZAPEK, ebendas., S. 502.

4) Vgl. namentlich E. SALKOWSKI, Ueber die quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890,

Die erhaltenen sehr bedeutenden Differenzen gegenüber den Resultaten der Wägung lassen nach diesen Forschern die Methode als unbrauchbar erscheinen.

Als Spaltungsprodukt der Harnsäure, welches aus derselben neben Kohlensäure bei der Einwirkung oxydierender Agentien in alkalischer Flüssigkeit entsteht, haben wir das **Allantoïn** ($C_4 H_6 N_4 O_3$) kennen gelernt (vgl. S. 252).

Auch im Organismus scheint ein geringer Bruchteil der Harnsäure eine derartige oxydative Spaltung in Kohlensäure und Allantoïn zu erfahren, da wir das letztere im Harn auftreten sehen. Ob aber das Allantoïn einen konstanten Harnbestandteil vorstellt, ist wenigstens für den Menschen noch nicht sichergestellt; doch muß dies als wahrscheinlich gelten, wenn auch die im menschlichen Harn vorhandenen Allantoïnmengen jedenfalls sehr geringe sind. Dagegen deuten alle Befunde darauf hin, daß die Bildung und Ausscheidung des Allantoïns im Embryonalleben sowie in der ersten Zeit nach der Geburt keine unbedeutende ist.

Das Allantoïn ist wiederholt aus dem Harn gesunder und kranker Menschen dargestellt worden [1]). Auch aus dem Urin von verschiedenen Säugetieren [2]), nämlich von Hunden, Katzen und Kaninchen, hat man es isoliert. Bemerkenswert ist ferner der Befund von SALKOWSKI [3]), daß bei Hunden nach künstlicher Zufuhr von Harnsäure das Allantoïn in vermehrter Menge im Harn dieser Tiere zu finden ist. Hierdurch wird seine Auffassung als oxydatives Spaltungsprodukt der Harnsäure entschieden gestützt.

In größeren Mengen und regelmäßig wird das Allantoïn gefunden im Harn neugeborener Kinder innerhalb der ersten 8 Tage nach der Geburt [4]) sowie im Urin säugender Kälber [5]). Damit im Zusammenhange steht sein vermehrtes Auftreten im Harn Schwangerer [6]) sowie sein Vorkommen im menschlichen Fruchtwasser und in der Allantoïsflüssigkeit der Rinder, woselbst es auch zuerst aufgefunden wurde [7]).

Endlich hat sich ergeben, daß Hunde nach der Vergiftung mit dem von CURTIUS [8]) entdeckten Diamid oder Hydrazin ($NH_2 — NH_2$) in

---

S. 36—48. Ferner GOSSAGE, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 21, 1888, Ref. S. 857.

1) ZIEGLER und HERMANN, bei GUSSEROW, Arch. f. Gynäkol., Bd. 3, 1871, S. 269. POUCHET, Beiträge zur Kenntnis der Extraktivstoffe des Urins, Paris 1880, S. 28 u. 37.

2) FRERICHS u. STÄDELER, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1854, S. 393. H. KÖHLER, Zeitschr. d. ges. Naturwissenschaften, 1857, S. 336. MEISSNER, Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 31, 1868, S. 303.

3) E. SALKOWSKI, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 9, 1876, S. 719 und Bd. 11, 1878, S. 500.

4) GUSSEROW, Arch. f. Gynäkol., Bd. 3, 1871, S. 269.

5) WÖHLER und LIEBIG, Annal. d. Chem. u. Pharmak., Bd. 26, 1838, S. 244. WÖHLER, ebendas., Bd. 70, 1849, S. 229; Bd. 88, 1853, S. 100.

6) GUSSEROW sowie POUCHET, a. a. O.

7) LASSAIGNE, Annal. de chim. et de phys., Bd. 17, 1821, S. 301. Es wurde aber bereits 1799 das Allantoïn von VAUQUELIN als eine eigentümliche Substanz beschrieben.

8) Vgl. CURTIUS, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 39, 1888, S. 107—139.

den nächsten Stunden reichlich Allantoïn mit dem Harn zur Ausscheidung bringen [1]).

Es scheint, daß die nach Diamidvergiftung regelmäßig zu beobachtenden pathologischen Veränderungen in der Leber mit diesem Auftreten des Allantoïns zusammenhängen. Man kann sich vorstellen, daß bei der unter normalen Verhältnissen in der Leber stattfindenden Oxydation eines Teiles der Harnsäure (vgl. S. 236) das Allantoïn ein Zwischenprodukt bildet und somit seine Ausscheidung im Harn nach der Vergiftung mit Hydrazin auf die Hemmung eines normalen Vorganges zurückzuführen ist.

In neuerer Zeit ist das Allantoïn auch im Pflanzenreiche, z. B. in den Sprossen und jungen Blättern der Platane sowie in verschiedenen Ahornarten, nachgewiesen worden [2]).

Das Allantoïn ist das Diureïd der Glyoxylsäure, aus welcher es leicht durch Zusammenschmelzen mit Harnstoff synthetisch zu gewinnen ist:

$$\begin{matrix} C^{H}_{O} \\ | \\ COOH \end{matrix} + 2CO\begin{matrix} NH_2 \\ NH_2 \end{matrix} = CO\begin{matrix} \diagup NH - CH - NH \diagdown \\ \diagdown NH - CO \quad NH_2 \diagup \end{matrix}CO + 2H_2O$$

Glyoxylsäure — Allantoïn

Zur Darstellung des Allantoïns aus Kälberharn wird derselbe nach Wöhler [3]) auf dem Wasserbade bis zum dicken Syrup eingedampft und mehrere Tage in der Kälte stehen gelassen, worauf das Allantoïn neben anderen Stoffen auskrystallisiert. Die vorhandenen Krystalle trennt man mechanisch von der Flüssigkeit und den gelatinösen Bestandteilen, löst sie in wenig heißem Wasser, kocht unter Zusatz von etwas Tierkohle und filtriert heiß, wobei der größte Teil der vorhandenen Phosphate im Rückstande bleibt. Das erkaltete Filtrat wird mit Salzsäure schwach angesäuert, wodurch sich das in die Flüssigkeit übergegangene Phosphat in Lösung hält, und bis zum Auskrystallisieren des Allantoïns stehen gelassen.

Aus dem Harn von Hunden, Katzen und Kaninchen hat Meissner [4]) das Allantoïn in der Weise isoliert, daß er den Harn zunächst mit Barythydrat vollkommen ausfällte, sodann im Filtrat den gelösten Baryt durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure sorgfältig entfernte und bei schwacher Alkalescenz der Flüssigkeit so lange Quecksilberchlorid hinzufügte, als noch ein Niederschlag entstand. Dieser wird abfiltriert. Man macht nunmehr die sauer gewordene und viel überschüssiges Quecksilber enthaltende Flüssigkeit mit Natronlauge wieder neutral, worauf von neuem eine Fällung entsteht, welche sich noch

---

1) P. Borissow, Ueber die giftige Wirkung des Diamids und über das Vorkommen des Allantoïns im Harn, Zeitschr. f, physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 499.

2) E. Schulze und Barbieri, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 25, 1881, S. 145, sowie E. Schulze u. Bosshard, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 420. Vgl. auch Richardson und Crampton, Ueber die Anwesenheit von Allantoïn in Weizenkeimen, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 19, 1886, S. 1180.

3) Wöhler, a. a. O.

4) Meissner, a. a. O.

vermehrt, wenn man jetzt abwechselnd Sublimat und verdünnte Natronlauge hinzufügt, bis bei neutraler Reaktion kein Niederschlag mehr entsteht. Beide so gewonnenen Sublimatfällungen können das Allantoïn enthalten. Sie werden gewaschen, in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Nach dem Abfiltrieren bei Siedehitze wird die saure Flüssigkeit stark konzentriert, worauf die Krystallisation allmählich erfolgt.

Das Allantoïn bildet große hexagonale Prismen, im unreinen Zustande aber auch Warzen und Körner, welche sich schwer in kaltem, leicht dagegen in warmem Wasser auflösen. In kaltem Alkohol löst sich das Allantoïn nicht, wohl aber, wenn man denselben erwärmt. Aether läßt es ungelöst.

Setzt man zu einer wäßrigen Lösung von Allantoïn Silbernitrat, so bleibt die Flüssigkeit klar, giebt aber sogleich einen krystallinischen Niederschlag von Allantoïn-Silber beim vorsichtigen Zusatz von verdünntem Ammoniak. Diese Silberverbindung geht im Ueberschuß des Ammoniaks sehr leicht wieder in Lösung.

Ebenso wie Silbernitrat fällt auch viel salpetersaures Quecksilberoxyd das Allantoïn als Allantoïnquecksilberoxyd, welches aber im Ueberschuß des Fällungsmittels unlöslich ist.

Nach längerem Kochen mit Fehling'scher Lösung reduziert das Allantoïn dieselbe, manchmal aber erst beim nachfolgenden Stehen der Flüssigkeit, unter Abscheidung von Kupferoxydul. Hierin verhält sich also das Allantoïn wie die Harnsäure, doch giebt es nicht die Murexidprobe.

Außer dem Allantoïn ist noch ein weiteres Oxydationsprodukt der Harnsäure im normalen Urin gefunden worden, nämlich die **Oxalursäure** ($C_3H_4N_2O_4$)[1]. Ihre Beziehungen zur Harnsäure sind folgende:

Die Harnsäure und ebenso das Xanthin zerfallen nach unserer obigen Betrachtung bei der Behandlung mit kalter konzentrierter Salpetersäure unter Aufnahme von Sauerstoff und Wasser in Alloxan (Mesoxalylharnstoff) und Harnstoff.

Kocht man dieses Alloxan mit verdünnter Salpetersäure, so wird es unter Abspaltung von Kohlensäure zum Oxalylharnstoff, der sogenannten Parabansäure, oxydiert[2]:

```
CO—NH\
|      \                CO—NH\
CO      >CO + O  =      |      >CO + CO₂
|      /                CO—NH/
CO—NH/
 Alloxan                Parabansäure
```

Die sogenannte Parabansäure nimmt in wäßriger Lösung beim vorsichtigen Erwärmen mit Ammoniak ein Molekül Wasser auf und geht in das Ammoniaksalz einer wirklichen Säure, der Oxalursäure, über:

---

1) E. Schunck, Proc. roy. soc., Bd. 16, 1868, S. 140. C. Neubauer, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 7, 1868, S. 225.

2) Wöhler und Liebig, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 26, 1838, S. 285.

$$\begin{array}{l} CO-NH \\ | \\ CO-NH \end{array} > CO + H_2O = \begin{array}{l} CO \text{———} NH \\ | \\ COOH \quad NH_2 \end{array} > CO$$

Parabansäure Oxalursäure

Kocht man endlich die ammoniakalische Flüssigkeit längere Zeit, so zerfällt die Oxalursäure unter nochmaliger Wasseraufnahme in Oxalsäure und Harnstoff.

Vermutlich ist die Oxalursäure, und zwar als Ammoniaksalz, in jedem Harn vorhanden. Doch sind ihre Mengen darin minimale, so daß es zum Nachweis dieser Säure sehr großer Harnquantitäten bedarf. Aus 100—150 l Urin gewann man nur so viel oxalursaures Ammoniak, um die charakteristischen Reaktionen anstellen zu können. Das Vorkommen der Oxalursäure im Harn besitzt daher lediglich ein theoretisches Interesse.

Zur Isolierung derselben läßt man den durch Leinwand filtrierten Harn auf wenig gekörnte Tierkohle tropfen, welche das Ammoniumoxalurat kräftig absorbiert. Das Auftropfen wird so geregelt, daß in 24 Stunden etwa 20 l Harn die Tierkohle passieren, welche sich in einer pipettenartig geformten und unten ausgezogenen Glasröhre befindet. Die Kohle wird ab und zu erneuert, gesammelt, mit destilliertem Wasser chlor- und phosphatfrei gewaschen, lufttrocken gemacht und mit Alkohol ausgekocht, bis dieser sich nicht mehr gelb färbt. Nach dem Abdunsten des Alkohols wird der rückständige Syrup mit Wasser aufgenommen, filtriert und nochmals zum Syrup abgedampft, worauf beim Stehen das oxalursaure Ammon sich krystallinisch ausscheidet. Diese Krystallisation wird erheblich befördert, wenn man den Syrup vorher dialysiert. Es bleiben dann gewisse schwer diffundierende Stoffe im Dialysator zurück, während das Ammoniumoxalurat leicht das Pergament passiert und nach dem starken Konzentrieren des Diffusats viel leichter krystallisiert. Die Krystalle werden mit Alkohol abgespült und aus heißem Wasser umkrystallisiert. Sie bilden seideglänzende, an den Enden zugespitzte Prismen, die sich zu Doppelbüscheln oder Rosetten anzuordnen pflegen.

Das oxalursaure Ammoniak ist schwer löslich in kaltem Wasser, dagegen ziemlich leicht in heißem. Setzt man zur warmen Lösung etwas Silbernitrat, so scheidet sich beim Erkalten oxalursaures Silber in seideglänzenden Nadeln aus. Das Bleioxalurat dagegen, in der Kälte gefällt, bildet bei starker Vergrößerung wohlausgebildete vierseitige Prismen.

Die freie Oxalursäure ist in Wasser fast unlöslich. Setzt man daher zu einer konzentrierten wäßrigen Lösung des Ammoniumoxalurates eine Säure, so scheidet sich die Oxalursäure als feines krystallinisches Pulver ab.

Beim Zusammenbringen von oxalursaurem Ammoniak mit Chlorcalcium in wäßrigen Lösungen bildet sich oxalursaurer Kalk, welcher sich nur aus konzentrierteren Flüssigkeiten allmählich in Krystallen absetzt. Erwärmt man dagegen die stark verdünnte, neutrale oder besser essigsaure Lösung des oxalursauren Kalkes langsam, so zersetzt er sich in Harnstoff und Calciumoxalat. Das letztere scheidet sich daher, schon ehe die Siedhitze erreicht ist, in charakteristischen mikroskopischen Oktaëdern aus.

Nahe verwandt mit der Oxalursäure ist die Oxalsäure, welche

deshalb gleich hier besprochen werden soll, wiewohl sie nicht zu den stickstoffhaltigen Harnbestandteilen gehört.

Geringe Mengen von **Oxalsäure**:

$$\begin{array}{c} COOH \\ | \\ COOH \end{array}$$

scheinen in jedem normalen Harn vorzukommen [1]), ohne daß sich über ihre Herkunft etwas Sicheres aussagen läßt. Die Menge der Oxalsäure beträgt in 24 Stunden im Mittel etwa 0,05 g [2]).

Man hat behauptet, daß diese kleinen Oxalsäuremengen des normalen Harns lediglich aus der vegetabilischen Nahrung stammten, da sich in der That in fast allen unseren pflanzlichen Nahrungsmitteln ein sehr geringer Gehalt an Oxalsäure nachweisen läßt, und weil ferner die Oxalate, wenn man sie absichtlich in den Organismus einführt, — soweit sie überhaupt zur Resorption gelangen [3]) — nur sehr unvollständig verbrannt werden [4]). Indessen ist es sicher, daß die Oxalsäure auch im Hungerzustande und bei reiner Fleischkost im Harn sich vorfindet [5]) sowie bei der darauf folgenden Zufuhr von Kohlehydraten nicht zunimmt [6]). Sie scheint demnach im Tierkörper aus Eiweißstoffen zu entstehen.

Daß die Oxalsäure, ähnlich wie die Oxalursäure, als ein Produkt der unvollständigen Oxydation der Harnsäure zu betrachten ist, liegt theoretisch nahe und ist auch behauptet worden [7]). Wiewohl nun spätere Fütterungsversuche mit Uraten hierfür keine Anhaltspunkte ergeben haben [8]), so ist doch zu bemerken, daß diese Methode aus

1) Oxalsäure wurde zuerst von Fourcroy im Harn nachgewiesen. Das konstante Vorkommen derselben wurde dann von W. Kühne (Lehrbuch der physiol. Chem., 1868, S. 512) betont, ferner von Schultzen, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1868, S. 719 und von Fürbringer, Zur Oxalsäureausscheidung durch den Harn, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 18, 1876, S. 143.

2) Schultzen sowie Fürbringer, a. a. O. M. Abeles, Wiener klin. Wochenschr., 1892, No. 19 u. 20.

3) Vergl. Abeles, Ueber alimentäre Oxalurie, Wiener klin. Wochenschr., 1892, No. 19 u. 20.

4) Kobert u. Küssner, Experimentelle Wirkung der Oxalsäure, Virchow's Arch., Bd. 78, 1879, S. 209 sowie Bd. 81, 1880, S. 383. R. Koch, Die Wirkung der Oxalate, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 14, 1881, S. 153. Gaglio, Das Verhalten der Oxalsäure im Organismus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 22, 1887, S. 246.

5) Auerbach, Zur Kenntnis der Oxydationsvorgänge im Tierkörper, Virchow's Arch., Bd. 77, 1879, S. 226. Marfori, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 22, 1892, S. 72.

6) Mills, Ueber die Ausscheidung der Oxalsäure durch den Harn, Virchow's Arch., Bd. 99, 1885, S. 305.

7) Wöhler u. Frerichs, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 65, 1848, S. 340.

8) Neubauer, Ueber Oxalsäurebildung, ebendas., Bd. 99, 1856, S. 206. Fürbringer, a. a. O. Hammerbacher, Zur Physiol. der Oxalsäure, Pflüger's Arch., Bd. 33, 1883, S. 94. Salkowski, Bildung von Allantoïn aus Harnsäure im Tierkörper, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 9, 1876, S. 719.

den früher erörterten Gründen (vgl. S. 29) überhaupt nicht geeignet ist, derartige Fragen zu entscheiden.

Ist für gewöhnlich die Bildung und Ausscheidung der Oxalsäure eine sehr unbedeutende, so steigt ihre Menge ganz erheblich, bis über das Zehnfache der Norm und darüber, in gewissen pathologischen Zuständen, ohne daß sich über die Ursache dieser Oxalsäurevermehrung etwas aussagen ließe.

Man findet eine gesteigerte Oxalurie bei manchen Formen des Diabetes [1]) sowie beim Ikterus [2]). Außerdem sind bisweilen Fälle beschrieben worden, wo außer einer abnorm gesteigerten Oxalurie kaum andere bemerkenswerte Symptome vorhanden waren, so daß diese Erscheinung vielfach als eine besondere Stoffwechselerkrankung betrachtet wird [3]).

Die Oxalsäure ist infolge der gleichzeitigen Anwesenheit von Dinatriumphosphat im sauren Harn gelöst [4]), setzt sich aber aus demselben nach längerem Stehen oft als Sediment in Krystallen von Briefcouvertform ab (vgl. S. 228). Für diese Krystalle ist ihre Unlöslichkeit in Essigsäure und Löslichkeit in Salzsäure charakteristisch.

Zum Nachweis und zur Bestimmung der Oxalsäure setzt man zur 24-stündigen Harnmenge Chlorcalcium und so viel Ammoniak, daß alkalische Reaktion entsteht, worauf man die Flüssigkeit mit Essigsäure wieder schwach ansäuert. Nach eintägigem Stehen wird der aus Calciumoxalat und Harnsäure bestehende Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gehörig ausgewaschen und mit verdünnter warmer Salzsäure übergossen, welche nur das Calciumoxalat löst, die Harnsäure dagegen zurückläßt. Nach dem Auswaschen der Harnsäure mit wenig Wasser fällt man im Filtrat den oxalsauren Kalk durch Uebersättigen der sauren Flüssigkeit mit Ammoniak. Die Menge der Oxalsäure läßt sich aus dem gefundenen Calciumoxyd durch Multiplikation mit 1,607 berechnen [5]). Endlich soll bemerkt werden, daß ein reichliches Oxalatsediment noch keineswegs für eine abnorm gesteigerte Oxalsäureausscheidung beweisend ist, sondern viel häufiger von den Reaktionsverhältnissen eines Urins abhängt.

Es wurde bereits darauf hingewiesen (vgl. S. 235), daß die Harn-

---

1) Prout, Krankheiten des Magens und der Harnorgane, deutsch von Krupp, Leipzig 1843. Cantani, Die Oxalurie, deutsch von Hahn, Berlin 1880. Fürbringer, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 16, 1875, S. 516.

2) Schultzen, a. a. O. Fürbringer, a. a. O. sowie Bd. 18, 1876, S. 190.

3) Vergl. Smoler, Studien über Oxalurie, Prager Vierteljahrsschrift, Bd. 69, 1861, S. 157. Hier findet sich die ältere Litteratur. Cantani, a. a. O. Neidert, Oxalurie und nervöse Zustände, Münchener mediz. Wochenschr. 1890, S. 590. E. Haas, Ueber Oxalurie mit Beobachtungen an einem neuen Fall dieser Stoffwechselstörung, Inaug.-Diss. Bonn 1894. Hier findet sich die übrige Litteratur.

4) Neubauer, a. a. O. S. 223 sowie Arch. f. wissensch. Heilkunde, 1858, S. 1.

5) Ueber den Nachweis und die Bestimmung der Oxalsäure vergl. Neubauer in Neubauer u. Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 126, sowie die angegebenen Arbeiten von Fürbringer, Schultzen und E. Salkowski, Ueber ein neues Verfahren zum Nachweis der Oxalsäure im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 120.

säure im Urin des Menschen und der Säuger aus den Nukleïnbasen stammt, welche beim Zerfall der Kernnukleïne des Organismus größtenteils zu dieser Säure oxydiert werden. Ein gewisser Bruchteil dieser Nukleïnbasen aber erscheint auch regelmäßig unverändert im Urin [1]), und zwar beträgt nach mehreren Bestimmungen die Menge dieser Substanzen im täglichen Harn des Menschen etwa 0,08 g, also 10 Proz. vom Gewicht der Harnsäure [2]). Erheblich höhere Zahlen für die Nukleïnbasen berechnen allerdings M. KRÜGER und C. WULFF [3]), nämlich 0,13 g pro die.

Das **Xanthin** ist schon vor langer Zeit im Harn des Menschen von STRECKER [4]) und von SCHERER [5]) gefunden worden. Ebenso läßt es sich im Urin der Säugetiere regelmäßig nachweisen [6]). Seine Tagesmenge soll beim gesunden Menschen und bei gemischter Kost 0,02—0,03 g betragen [7]).

Wie das Xanthin, so ist auch das **Hypoxanthin** [8]) und das **Guanin** [9]) aus dem normalen Urin vom Menschen und verschiedenen Säugetieren isoliert worden.

Die genannten Basen werden bei der Leukämie in gesteigerter Menge im Urin vorgefunden [10]), offenbar aus demselben Grunde, welcher bei dieser Krankheit auch die Harnsäure vermehrt erscheinen läßt. Unter diesen Umständen wird dann auch das **Adenin** im Urin nachweisbar [11]). Eine auffallende Zunahme des Xanthins konnte endlich BAGINSKY im nephritischen Harn von Kindern feststellen [12]).

Einmal ist das Xanthin auch als Sediment [13]) und wiederholt als Material von Harnsteinen gefunden worden.

1) Vergl. hierüber die Ausführungen von STADTHAGEN, Virchow's Arch., Bd. 109, 1887, S. 390 u. ff.

2) Vergl. W. CAMERER, Die quantitative Bestimmung der Harnsäure etc., Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 153 u. Bd. 10, 1891, S. 72. E. SALKOWSKI, Ueber die Bestimmung der Harnsäure und der Xanthinkörper, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1894, No. 30.

3) Vgl. M. KRÜGER u. C. WULFF, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 184.

4) STRECKER, Annal. der Chem. u. Pharm., Bd. 102, 1857, S. 208; Bd. 108, 1858, S. 140 u. 151.

5) SCHERER, ebendas., Bd. 107, 1858, S. 314. Vgl. ferner NEUBAUER, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 7, 1868, S. 225.

6) PECILE, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 183, 1876, S. 141. SALOMON, Du Bois' Arch., 1884, S. 175; Virchow's Arch., Bd. 95, 1884, S. 527; Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 413.

7) STADTHAGEN, a. a. O.

8) SALKOWSKI, Virchow's Arch., Bd. 50, 1870, S. 195. SALOMON, Arch. f. Anatom. u. Physiol., 1876, S. 775; Du Bois' Arch., 1882, S. 426; Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 410 u. 411.

9) POUCHET, Beiträge zur Kenntnis der Extraktivstoffe des Urins, Paris 1880. PECILE, a. a. O. SALOMON, Du Bois' Arch., 1884, S. 175; Virchow's Arch., Bd. 95, 1884, S. 527.

10) STADTHAGEN, a. a. O. Vergl. ferner R. KOLISCH u. K. v. STEJSKAL, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 27, 1895, Heft 5 und 6.

11) STADTHAGEN, a. a. O.

12) A. BAGINSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 399—403.

13) BENCE JONES, Journ. of the chem. soc., Bd. 15, 1862.

Außer den bekannten Nukleïnbasen, deren chemisches Verhalten schon früher (Teil I, S. 42 u. oben S. 32) eingehend besprochen wurde, finden sich im Harn nach den Untersuchungen von SALOMON[1]) noch äußerst geringe Mengen von zwei Methylderivaten des Xanthins, welche als **Heteroxanthin** (Methylxanthin $C_6 H_6 N_4 O_2$) und als **Paraxanthin** (Dimethylxanthin $C_7 H_8 N_4 O_2$) bezeichnet werden. Letzteres ist dem Theobromin[2]) aus der Kakaobohne und den Kolanüssen sowie dem Theophyllin[3]) aus den Theeblättern isomer. Hier soll bemerkt werden, daß im Pflanzenreiche auch ein Trimethylxanthin vorkommt, nämlich das in der Kaffeebohne und im Thee enthaltene Koffeïn (Theïn)[4]).

Das Hetero- und Paraxanthin geben nicht die Farbenreaktion des Xanthins (vgl. S. 34) beim Eindampfen mit Salpetersäure und nachfolgender Behandlung mit Alkali, dagegen sehr schön die WEIDEL'sche Probe (vgl. S. 34).

Beide Körper sind gleich dem Xanthin in kaltem Wasser sehr schwer löslich sowie unlöslich in Alkohol und in Aether. Sie zeichnen sich vor allen anderen Nukleïnbasen aus durch ihr Verhalten gegen Natronlauge. Dieselbe fällt nämlich aus einigermaßen konzentrierten Lösungen sogleich Heteroxanthin- beziehungsweise Paraxanthinnatrium als glänzende makroskopische Krystalle.

Das Paraxanthinnatrium bildet meist schmale, teils isolierte, teils in Bündeln gruppierte, oft von longitudinalen Rissen durchzogene rechtwinkelige Tafeln, während das Heteroxanthinnatrium schiefwinklige tafelförmige Prismen vorstellt, die große Neigung zur Zwillingsbildung bekunden. Diese beiden von der Lauge getrennten Natriumverbindungen sind in Wasser mit alkalischer Reaktion auflöslich. Beim Neutralisieren dieser Flüssigkeit mit Salzsäure scheiden sich die reinen Basen aus, das Paraxanthin in sechsseitigen Tafeln,

1) G. SALOMON, Du Bois' Arch. 1882, S. 426 sowie 1885, S. 370. Derselbe, Ueber das Paraxanthin, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 16, 1883, S. 195 sowie „Ueber Paraxanthin und Heteroxanthin", ebendas., Bd. 18, 1885, S. 3406 u. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 7, 1884, Supplementheft S. 63—80. Hier finden sich Abbildungen der betreffenden Krystalle und ebenso in Virchow's Arch., Bd. 125, 1891, S. 556 (Ueber ein verbessertes Verfahren zur Unterscheidung der Xanthinkörper im Harn). Derselbe, Ueber das Vorkommen von Heteroxanthin im Hundeharn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 412 u. Bd. 15, 1891, S. 319. Das Heteroxanthin ist übrigens schon früher von L. THUDICHUM aus menschlichem Harn isoliert worden. Vgl. Ann. of chemical medic., London 1879, I, p. 160.

2) Vergl. namentlich E. FISCHER, Ueber die Umwandelung des Xanthins in Theobromin und Koffeïn, Ann. der Chem. u. Pharm., Bd. 215, 1882, S. 253—320. Ferner: MALY und ANDREASCH, Studien über Koffeïn und Theobromin, Monatsh. f. Chem., Bd. 3, 1882, S. 92—110. E. SCHMIDT und PRESSLER, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 217, 1883, S. 281 u. 287.

3) A. KOSSEL, Ueber das Theophyllin, einen neuen Bestandteil des Thees, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 298.

4) Vgl. namentl. E. FISCHER a. a. O. E. FISCHER und REESE, Ueber Koffeïn, Xanthin und Guanin, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 221, 1883, S. 336. E. SCHMIDT u. SCHILLING, ebendas., Bd. 228, 1885, S. 141. KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 305.

welche oft zu Büscheln oder Rosetten angeordnet sind, das Heteroxanthin dagegen amorph oder in krystallinischen Knollen. Aus der salzsauren Lösung beider Basen krystallisiert nur das Heteroxanthin mit Leichtigkeit in makroskopischen, durch Wasser zersetzlichen Büscheln.

Wie alle Nukleïnbasen, werden das Para- und Heteroxanthin durch ammoniakalische Silberlösung gefällt. Das Paraxanthin- und Heteroxanthinsilber sind in heißer Salpetersäure löslich, aus welcher sich beim Stehen salpetersaures Heteroxanthinsilber in gut ausgebildeten Tafeln oder Prismen, beziehungsweise salpetersaures Paraxanthinsilber in makroskopischen seidenglänzenden Krystallbüscheln absetzen.

Ferner werden die beiden substituierten Xanthine durch Phosphorwolframsäure, Kupferacetat, basisches Bleiacetat und Ammoniak, Quecksilberchlorid sowie durch Platinchlorid gefällt. Pikrinsäure bildet nur mit Paraxanthin in salzsaurer Lösung eine gelbe krystallisierende Verbindung, mit Heteroxanthin nicht.

Um die Nukleïnbasen sowie das Paraxanthin und Heteroxanthin in einigermaßen erheblicher Menge aus dem Harn abzuscheiden, muß man sehr große Mengen davon verwenden, welche in einzelnen Portionen von je 50 l zu verarbeiten sind [1]).

Der Urin wird zu diesem Behufe mit Ammoniak versetzt, von den Erdphosphaten nach 24 Stunden abfiltriert, das Filtrat mit salpetersaurem Silber gefällt, der flockige Niederschlag durch Dekantieren gewaschen, mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das Filtrat vom ausgeschiedenen Schwefelsilber über freiem Feuer eingedampft. Die vereinigte Ausbeute von 10 Einzeldarstellungen, entsprechend 500 l Harn, wird durch fortgesetztes Einengen auf ein Volumen von 2 l gebracht, wobei sich die Harnsäure in Form von Uraten fast vollständig ausscheidet. Das Filtrat wird stark ammoniakalisch gemacht, von ausgeschiedenen Phosphatresten abfiltriert, abermals mit Silbernitrat gefällt, der sorgfältig gewaschene Niederschlag unter Zusatz von etwas Harnstoff, der jede Spur etwa vorhandener salpetriger Säure entfernt [2]), in möglichst wenig heißer Salpetersäure von 1,1 spec. Gewicht gelöst und die heiße Lösung filtriert. Letztere scheidet beim Abkühlen Hypoxanthin und Guanin sowie etwa vorhandenes Adenin als Silberverbindungen aus, während Xanthin-, Paraxanthin- und Heteroxanthinsilbernitrat in Lösung bleiben, um sich beim Uebersättigen der sauren Flüssigkeit mit Ammoniak ebenfalls als Silberverbindungen abzuscheiden.

Nach Zerlegung der beiden Silberniederschläge durch Schwefelwasserstoff und Entfernung des Schwefelsilbers durch Filtration befinden sich die beiden Gruppen der freien Basen in wäßriger Lösung, aus welcher das Xanthin und seine Methylderivate durch fraktionierte

---

1) Vergl. hierüber die vorher citierten Arbeiten von Salomon, besonders „Untersuchungen über die Xanthinkörper des Harns", Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 410 sowie Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 7, 1884, Suppl. S. 67. Eine eingehende Anleitung geben ferner Hoppe-Seyler und Thierfelder, Physiologisch-chemische Analyse, 1893, S. 119. Vergl. auch die Erfahrungen von P. Balke, Zur Kenntnis der Xanthinkörper, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 47, 1893, S. 543 u. 544.

2) Vergl. deren Einwirkung auf Adenin und Guanin T. I, S. 42.

Krystallisation, die drei übrigen Basen nach den früher (vgl. S. 32 ff.) angegebenen Grundsätzen getrennt werden können.

Zur Bestimmung der Nukleïnbasen kann man dieselben samt der Harnsäure nach M. Krüger[1]) aus 100 ccm des siedend heißen Urins mittelst Kupfersulfatlösung und Natriumbisulfit fällen, indem man zugleich Bariumchlorid hinzufügt, um das Absitzen und die Filtration des Niederschlages zu erleichtern. Nach dem Auswaschen des letzteren ergiebt die nach Kjeldahl vorgenommene Stickstoff-Bestimmung die Menge des Stickstoffs, welcher in der Harnsäure und den Nukleïnbasen zusammen enthalten ist. Ermittelt man ferner nach der Methode von Ludwig-Salkowski den Harnsäurestickstoff, so ergiebt die Differenz zwischen beiden Bestimmungen den Nukleïnbasenstickstoff.

Ueber die chemische Stellung des **Kreatinins** ($C_4H_7N_3O$) ist schon berichtet worden (vergl. S. 26). Es ist das Anhydrid des Kreatins, das in den Muskeln aller Wirbeltiere zum Teil in auffallender Menge sich vorfindet, während das Kreatinin wenigstens im Säugetiermuskel höchstens in unwesentlichen Quantitäten vorhanden ist.

Dagegen findet sich das Kreatinin in bemerkenswerten Mengen konstant im Harn aller Säuger, aus welchem es zuerst von Liebig[2]) dargestellt wurde. Das Kreatin dagegen ist im Urin mit Sicherheit nicht nachgewiesen[3]).

Im Mittel wird vom erwachsenen Mann bei gemischter Kost innerhalb 24 Stunden etwa 1 g Kreatinin ausgeschieden.

Mit Hilfe der Weyl'schen Reaktion (vergl. S. 27) kann man das Kreatinin direkt in jedem Urin nachweisen. Auch die von Jaffé angegebene Rotfärbung, welche beim Zusammentreffen von Kreatinin, wäßriger Pikrinsäure und Natronlauge entsteht (vgl. S. 27), kann zu seinem direkten Nachweis im Urin verwendet werden.

Von den Reaktionen des Kreatinins ist ferner für die Harnuntersuchung wichtig seine reduzierende Eigenschaft gegenüber einer erhitzten alkalischen Kupferoxydlösung. Doch bleibt das hierbei gebildete Kupferoxydul regelmäßig in der Flüssigkeit gelöst, ohne daß seine Abscheidung erfolgt.

Zur Darstellung des Kreatinins aus dem Urin[4]) wird derselbe (etwa 300 ccm) zur Entfernung der Phosphorsäure mit Kalkmilch alkalisch gemacht, und so lange Calciumchlorid hinzugefügt, als noch

---

1) Vergl. S. 33 sowie M. Krüger u. C. Wulff, Ueber eine Methode zur quantitativen Bestimmung der sog. Xanthinkörper im Harne, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 176.

2) Liebig, Chemische Untersuchung über das Fleisch, Heidelberg 1847. Ferner: Annal. der Chem. u. Pharm., Bd. 108, 1858, S. 355. C. Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 93. R. Maly, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 159, 1871, S. 279.

3) K. B. Hoffmann (Virchow's Arch., Bd. 48, 1869, S. 358) leugnet das Auftreten des Kreatins neben Kreatinin im Harn, während nach Voit bei alkalischer Reaktion des Urins auch Kreatin in ihm vorkommt. Vgl. C. Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 115.

4) Vgl. Neubauer, Annal. der Chem. u. Pharm., Bd. 119, 1861, S. 39. Bei einer quantitativen Bestimmung des Kreatinins sind die von Salkowski gegebenen Vorschriften zu beachten. Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 119.

ein Niederschlag entsteht. Das Filtrat, ganz schwach mit Essigsäure angesäuert, wird auf dem Wasserbade bis zur Syrupkonsistenz eingedampft, noch warm mit dem 3—4fachen Volumen absoluten Alkohols durchgerührt und einen Tag stehen gelassen. Nach der Entfernung der ausgeschiedenen Salze durch Filtration giebt man zur alkoholischen Flüssigkeit zunächst ein wenig gelöstes Natriumacetat und dann eine konzentrierte alkoholische Chlorzinklösung (ca. 20 Tropf.). Nach etwa 2 Tagen hat sich alles Kreatinin als Kreatininchlorzink in seinen charakteristischen Krystalldrusen (vergl. S. 27) abgeschieden. Dieselben werden auf ein Filter gespült und mit absolutem Alkohol gewaschen, in welchem das Kreatininchlorzink fast unlöslich ist.

Dagegen nimmt siedendes Wasser nach längerem Kochen beträchtliche Mengen von Kreatininchlorzink auf, und auch beim Erkalten der Flüssigkeit bleiben dann genügende Mengen der Substanz in Lösung, um direkt die Weyl'sche Farbenreaktion zu geben.

Um aus dem Kreatininchlorzink das Kreatinin selbst zu erhalten, wird das erstere in möglichst wenig heißem Wasser gelöst und etwa 10 Minuten mit gründlich ausgewaschenem Bleioxydhydrat gekocht, wobei sich neben Kreatinin unlösliches Zinkoxyd und Bleioxychlorid bildet. Nach dem Abfiltrieren wird die wäßrige Lösung zur Trockne gedampft und der Rückstand mit kaltem absoluten Alkohol ausgezogen, welcher nur das Kreatinin aufnimmt, während das aus demselben beim Kochen in geringer Menge entstandene (vergl. S. 27) Kreatin ungelöst zurückbleibt.

Eine andere Methode der Kreatinindarstellung ist von Maly[1]) angegeben worden. Nach diesem Verfahren wird der Harn auf $^1/_3$ bis $^1/_4$ seines Volumens eingedampft, von den ausgeschiedenen Salzen abfiltriert, durch genügenden Zusatz von neutralem Bleiacetat eine Reihe störender Substanzen entfernt, das überschüssige Blei durch Schwefelwasserstoff abgeschieden und das Kreatinin aus dem mit Soda neutralisierten Filtrat durch Sublimat gefällt. Der Niederschlag wird in Wasser suspendiert, mit Schwefelwasserstoff zerlegt, das saure Filtrat mit Tierkohle entfärbt und zur Krystallisation eingedampft. Durch Umkrystallisieren aus starkem Alkohol erhält man schließlich glänzende Prismen von salzsaurem Kreatinin. Giebt man zu denselben in wäßriger Lösung Bleioxydhydrat, so erfolgt schon in der Kälte[2]) eine Umsetzung in Kreatinin und Chlorblei, und man erhält nach dem Eindampfen beim Ausziehen mit absolutem Alkohol ganz vorwiegend oder allein Kreatinin, ohne daß wesentliche Mengen desselben in Kreatin übergehen.

Giebt man zu einem durch Kalkmilch von der Phosphorsäure befreiten weingeistigen Harnauszug nach dem Ansäuern mittels Essigsäure alkoholische Sublimatlösung, so wird das gesamte Kreatinin als Quecksilberverbindung gefällt. Da sich andere Substanzen dem Niederschlag nicht beimischen, soll sich derselbe zu einer quantitativen Bestimmung des Kreatinins eignen[3]).

Was über die physiologische Bedeutung des Kreatinins im Harn,

1) R. Maly, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 159, 1871, S. 279.

2) Johnson, Proc. Roy. Soc., Bd. 42, 1887, S. 365.

3) Vgl. R. Kolisch, Eine neue Methode der Kreatininbestimmung im Harn, Centralbl. f. innere Medizin, 1895, No. 11.

namentlich über seine Beziehungen zum Kreatin der Muskeln bekannt ist, wurde schon oben (vgl. S. 28 u. 29) mitgeteilt.

Ueber die aromatischen Verbindungen des Harns ist bereits früher ausführlich berichtet worden (vgl. Teil I, S. 207—215). Sie entstehen bei weitem zum größten Teil durch die bakterielle Zersetzung von Eiweißstoffen oder deren Verdauungsprodukten im Darm und durchwandern entweder, wie die aromatischen Oxysäuren, direkt den Organismus, oder werden vorher in der Leber durch die Vereinigung mit Schwefelsäure zu esterartigen Verbindungen entgiftet.

Indessen brauchen nicht sämtliche aromatische Verbindungen des Urins der Eiweißfäulnis im Darm zu entstammen. Gewisse vegetabilische Nahrungsmittel enthalten nämlich reichlich Benzolderivate, welche im Darm, beziehungsweise nach ihrer Resorption bestimmte Umformungen erfahren und dann dieselben Verbindungen liefern, welche wir als aromatische Harnbestandteile bereits kennen gelernt haben [1]). Hieraus erklärt sich wenigstens zum Teil der besondere Reichtum des Herbivorenharns an aromatischen Substanzen, denn in den Gräsern und Blättern sind Benzolderivate, wie namentlich Protokatechusäure und Gerbsäure, reichlich vorhanden. Zum anderen Teil kommt für diese Erscheinung allerdings auch die verschiedene Länge des Darms dieser Tiere in Betracht, in welchem die nicht resorbierte Nahrung viel länger als bei den Karnivoren verweilt und aus welchem daher auch mehr Eiweiß-Fäulnisprodukte zur Aufsaugung gelangen können. Uebrigens nehmen auch beim Menschen nach reichlichem Genuß von gewissen Früchten und Beeren die aromatischen Verbindungen im Urin ganz erheblich zu.

Die aromatischen Oxysäuren sind die **Para-oxyphenylpropionsäure** (Hydroparakumarsäure)

$$C_6H_4\langle{}^{OH}_{CH_2 - CH_2 - COOH},$$

welche durch Abspaltung von Ammoniak aus dem bei der Eiweißfäulnis auftretenden Tyrosin entsteht, sowie die durch Oxydation aus ihr hervorgehende **Para-oxyphenylessigsäure**

$$C_6H_4\langle{}^{OH}_{CH_2 - COOH}.$$

Bei weitem der größte Teil dieser beiden Säuren ist in der Form von einfachen Salzen im Harn enthalten, während ein viel kleinerer Bruchteil als esterschwefelsaure Verbindungen sich darin vorfindet.

Die Menge der aromatischen Oxysäuren im menschlichen Harn ist gering, sie beträgt etwa nur 0,02 g im Liter [2]). Auch in allen darauf untersuchten Tierharnen sind diese Substanzen in kleinen Mengen nachgewiesen worden. Man kann ihre Quantität aber bedeutend steigern, wenn man an Hunde oder Kaninchen Tyrosin verfüttert. Hiernach wurde im Kaninchenharn das Vierzehnfache des

---

1) Vgl. C. Preusse, Ueber die Entstehung des Brenzkatechins im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 329.

2) E. Baumann, Aromatische Oxysäuren, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 308.

normalen Gehaltes an aromatischen Oxysäuren gefunden [1]). Von besonderem Interesse war ferner das unter diesen Umständen beobachtete Auftreten einer neuen aromatischen Oxysäure im Harn dieser Tiere, welche sich als als **Para-oxyphenyl-milchsäure** (Oxyhydroparakumarsäure)

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\CH_2-CH.OH-COOH\end{matrix}\right.$$

erwies, deren nahe Beziehungen zu den beiden schon genannten Oxysäuren ohne weiteres ersichtlich sind. Da die neue Säure erst auftritt, wenn man den Darm mit Tyrosin überschwemmt, ist es erklärlich, daß sie im normalen Harn fehlt.

Bei Sektionen von Leichen an Phosphorvergiftung sowie an akuter gelber Leberatrophie Gestorbener sind als Produkte eines pathologischen Gewebszerfalls Leucin und Tyrosin namentlich reichlich in der Leber zu finden, von wo diese Substanzen bei besonders schweren Fällen auch in den Harn gelangen. In den minder akut verlaufenden Krankheitsfällen dagegen scheint das Tyrosin vor seiner Ausscheidung eine mehr oder weniger vollständige Umwandelung in aromatische Oxysäuren zu erfahren, welche hiernach in erheblich vermehrter Menge im Harn auftreten [2]). Unter diesen Umständen ist in mehreren Fällen von akuter Leberatrophie zuerst von Schultzen und Riess [3]) neben Tyrosin und Leucin auch die der Para-oxyphenylmilchsäure homologe **Para-oxyphenyl-glykolsäure** (Oxymandelsäure)

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\CH.OH-COOH\end{matrix}\right.$$

im Harn gefunden worden.

Zum Nachweis der aromatischen Oxysäuren im Harn [4]) werden etwa 100 ccm mit Salzsäure stark angesäuert und in einem mit Kühlvorrichtung verbundenen Kolben so lange gekocht, bis das Destillat durch den negativen Ausfall der Millon'schen Reaktion sich frei von Phenolen erweist. Nach dem Erkalten schüttelt man den sauren Rückstand dreimal mit Aether aus, indem man dabei auftretende Emulsionen durch Zugeben von etwas Alkohol trennt. Die ver-

---

1) H. Blendermann, Beiträge zur Kenntnis der Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 252.

2) E. Baumann, Beiträge zur Kenntnis der aromatischen Substanzen des Tierkörpers, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 311, sowie Blendermann, a. a. O. S. 244.

3) Schultzen und Riess, Ueber akute Phosphorvergiftung und akute Leberatrophie, Charité-Annalen, Bd. 15, 1869, S. 1. F. Röhmann, Chemische Untersuchung von Harn und Leber bei einem Fall von akuter Leberatrophie, Berliner klin. Wochenschrift, 1888, Nr. 43, Sep. S. 4. Daß die Oxymandelsäure auch nach Phosphorvergiftung im Harn vorkommt, scheint aus einer Abhandlung von E. Baumann, Ueber den Nachweis und die Darstellung von Oxysäuren aus dem Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 192, hervorzugehen.

4) E. Baumann, Aromatische Oxysäuren, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 311. Hier finden sich auch die älteren Angaben über das chemische Verhalten dieser Säuren.

einigten Aetherauszüge werden sodann mit einer schwachen Sodalösung geschüttelt, von welcher die aromatischen Oxysäuren aufgenommen werden, während der Rest der Phenole im Aether verbleibt. Die vom letzteren getrennte alkalische Lösung wird endlich schwach mit Schwefelsäure angesäuert, worauf aus der Flüssigkeit die Oxysäuren nunmehr frei von Phenolen mittels Aether ausgezogen werden, welchen man jetzt auf dem erwärmten Wasserbade verdunsten läßt. Der Rückstand, in wenig Wasser aufgenommen, giebt mit Leichtigkeit die MILLON'sche Reaktion. Die Unterschiede in der eintretenden Rotfärbung lassen sich zur annähernden Schätzung des Gehaltes verschiedener Lösungen von aromatischen Oxysäuren benutzen. Man stellt zu diesem Zwecke die in Rede stehenden Säuren aus 20 ccm Harn dar.

Zur Reindarstellung und Isolierung der verschiedenen Oxysäuren aus dem normalen Harn bedarf es davon sehr großer Mengen. Aus 240 l menschlichen Harns gewann BAUMANN [1]) nur etwa 4 g der unreinen Säuren. Verarbeitet werden Portionen von je 30 l, welche zu diesem Zwecke zunächst zu einem dünnen Syrup einzudampfen sind. Letzterer wird nach dem Ansäuern mit Essigsäure wiederholt mit Aether extrahiert. Nach dem Abdestillieren desselben hinterbleibt ein braunes Oel, welches zur Vertreibung der Essigsäure auf dem Wasserbade erwärmt und dann in Wasser aufgenommen wird. Die wäßrige Lösung wird zunächst mit neutralem Bleiacetat und nach der Entfernung des entstandenen Niederschlages mit basischem Bleiacetat gefällt. Dieser zweite Niederschlag enthält die Bleiverbindungen der aromatischen Oxysäuren. Nach der Zerlegung durch Schwefelwasserstoff werden dem sauren Filtrat die aromatischen Säuren durch Schütteln mit Aether entzogen. Letzteren läßt man abdunsten, preßt die im Rückstande bleibenden Oxysäuren zwischen Fließpapier ab, krystallisiert sie aus wenig Wasser um, worauf sie nach dem Absaugen der Flüssigkeit getrocknet werden. Die Trennung der einzelnen Säuren von einander geschieht durch fraktionierte Krystallisation aus Benzol, in welchem sich die Oxymandelsäure (Schmp. 167 bis 168) nicht löst. Die Para-oxyphenylessigsäure (Schmp. 148) krystallisiert beim Abkühlen des heißen Benzols heraus, während sich die Paraoxyphenylpropionsäure (Schmp. 125) beim Abdunsten des Benzols in monoklinen Prismen ausscheidet.

Von Phenolen finden sich nach dem früher Mitgeteilten (vgl. T. I, S. 208 u. 214 im Harn das **Parakresol**:

$$C_6H_4\begin{cases}OH\ 1.\\CH_3\ 4.\end{cases},$$

das aus ihm durch Oxydation entstehende einfache **Phenol** $C_6H_5.OH$ und zwei aus dem letzteren durch weitere Verbrennung hervorgehende Dioxybenzole, nämlich das **Brenzkatechin** $C_6H_4{}^{OH\ 1.}_{OH\ 2.}$ und das **Hydrochinon** $C_6H_4{}^{OH\ 1.}_{OH\ 4.}$, sämtlich als ätherschwefelsaure Salze oder an Glykoronsäure gebunden, vgl. T. I, S. 212—214 [2]). Der Nachweis von dem regel-

1) E. BAUMANN, a. a. O. S. 308.
2) Ueber die künstliche Darstellung der Aetherschwefelsäuren der

mäßigen Vorkommen phenolartiger Substanzen im Harn wurde zuerst von STÄDELER [1]) geliefert.

Daß die Ernährungsverhältnisse und gewisse pathologische Zustände wie Darmstauung und Phosphorvergiftung die Quantität der im Harn auftretenden Phenole, wie der aromatischen Verbindungen überhaupt, erheblich beeinflussen, ist schon berichtet worden (vgl. auch T. I, S. 214).

Unter allen Umständen und bei allen Tieren herrscht im Harn das Parakresol vor [2]), während das einfache Phenol, das Brenzkatechin und das Hydrochinon daselbst in viel geringeren Mengen vertreten sind. Im menschlichen Urin beträgt das tägliche Quantum an Parakresol und Phenol zusammen, und zwar bei gemischter Kost, etwa nur 0,03 g [3]). Hier soll bemerkt werden, daß neben den genannten Phenolen auch äußerst minimale Mengen von Ortho- und Metakresol, aus aromatischen Verbindungen der Pflanzennahrung stammend, im Pferdeharn, aber auch im menschlichen Urin aufgefunden sind [4]).

Der Nachweis und die getrennte Darstellung der verschiedenen Phenole aus dem Harn beruht auf der Zersetzbarkeit der aromatischen Aetherschwefelsäuren durch Kochen ihrer wässerigen Lösungen mit verdünnten Mineralsäuren und auf dem Umstande, daß die einwertigen Phenole (Phenol und Parakresol) mit Wasserdämpfen flüchtig sind, während die mehrwertigen (Brenzkatechin und Hydrochinon) bei der Destillation im Rückstande bleiben [5]).

Zum Nachweis der Phenole werden etwa $^{3}/_{4}$ l Harn mit 60 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt, und hiervon aus einem Kolben mit Kühlvorrichtung etwa der vierte Teil abdestilliert. Das Destillat enthält dann das Phenol und Parakresol und zwar am reichlichsten in den zuerst übergehenden Anteilen, welche deshalb besonders aufzufangen sind. Will man die Phenole wasserfrei erhalten, so kann man sie aus der wässerigen Lösung durch Aether ausschütteln und letzteren abdestillieren.

Die Gegenwart von einwertigen Phenolen im wässerigen Destillat läßt sich durch die Rotfärbung der Flüssigkeit beim Kochen mit MILLON's Reagens sowie durch die schnelle oder allmähliche Abscheidung von krystallinischem Tribromphenol $C_6H_2Br_3.OH$ erweisen, wenn man starkes Bromwasser hinzugiebt. Doch setzt letztere

---

Phenole vgl. E. BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 335—349.

1) STÄDELER, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 77, 1851, S. 17.

2) L. BRIEGER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 207. E. BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 187.

3) Ueber die quantitative Bestimmung der Phenole im Harn vgl. A. KOSSLER und E. PENNY, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 117. Hier findet sich die übrige Litteratur besprochen.

4) C. PREUSSE, Ueber das Vorkommen isomerer Kresolschwefelsäuren im Pferdeharn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 355. BAUMANN, a. a. O., sowie BRIEGER a. a. O.

5) Vgl. L. BRIEGER, Ueber die flüchtigen Phenole, deren Aetherschwefelsäuren im menschlichen Urin vorkommen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 204 sowie besonders: E. BAUMANN, Ueber den Nachweis und die Darstellung von Phenolen aus dem Harn, ebendas., Bd. 6, 1882, S. 183.

Reaktion schon etwas größere Mengen voraus. Der normale menschliche Harn giebt indessen meist beide Reaktionen. Endlich kann man auch versuchen, ob beim tropfenweisen Zusatz von sehr verdünntem Eisenchlorid eine blauviolette Färbung eintritt.

Um das Phenol und Parakresol voneinander zu trennen, müssen sehr große Harnmengen (mehrere hundert Liter) darauf verarbeitet werden. Brieger vollbrachte diese Scheidung durch fraktionelle Destillation des in der eben geschilderten Weise gewonnenen Phenolgemisches. Baumann benutzte außerdem zu dieser Trennung auch die Eigenschaft des parakresolsulfosauren Baryts, in Barytwasser unlöslich zu sein, während das Barytsalz der Phenolsulfosäure sich darin löst.

Der bei der Destillation im Kolben gebliebene saure Rückstand des Harns, von welchem zweckmäßig noch $^2/_3$ in einer Schale auf dem Wasserbade abgedampft werden, dient zur Darstellung und zum Nachweis des Brenzkatechins und des Hydrochinons. Letztere werden nach dem Erkalten der Flüssigkeit mit dem gleichen Volumen Aether ausgeschüttelt. Man läßt dann die wäßrige Lösung ablaufen, gießt verdünnte Sodalösung in den Scheidetrichter und entfernt durch nochmaliges vorsichtiges Umschütteln die vorhandene Säure. Weiter wird die abgehobene ätherische Lösung der Phenole verdunstet und der Rückstand mit möglichst wenig Wasser aufgenommen.

Zum Nachweis des Brenzkatechins versetzt man eine Probe tropfenweise mit verdünnter Eisenchloridlösung. Es entsteht eine Grünfärbung, welche nach Zusatz von wenig Weinsäure und Ammoniak einer Violettfärbung Platz macht. Ferner läßt sich die Gegenwart von Dioxybenzolen durch die Eigenschaft der Flüssigkeit, ammoniakalische Silberlösung sowie Fehling'sche Lösung zu reduzieren, feststellen.

Will man auch das Hydrochinon nachweisen, so wird die wässerige Lösung der beiden Phenole mit genau so viel Bleiacetat versetzt, als zur Fällung erforderlich ist. Der Niederschlag enthält das Brenzkatechin, welches nach der Verteilung der Bleifällung in Wasser, ihrer Zerlegung mittels Schwefelsäure und Verdunsten des ätherischen Auszuges in schwachgefärbten Prismen (Schmp. 102) rein zurückbleibt. Im bleihaltigen Filtrat findet sich das Hydrochinon, welches daraus nach dem Ansäuern mittels Aethers ausgeschüttelt werden kann. Es krystallisiert in rhombischen, bei 169° C schmelzenden Säulen oder Tafeln.

Versetzt man die wäßrige Lösung des Hydrochinons mit Eisenchlorid und erwärmt, so entsteht aus ihm durch Oxydation Chinon ($C_6H_4O_2$), welches sich durch seinen penetranten Geruch selbst in Spuren verrät. Ferner bildet sich beim Erhitzen von trockenem Hydrochinon im Glührohre ein stellenweise indigblau gefärbtes Sublimat [1]).

Kommt es darauf an, nicht die freien Phenole, sondern die im Harn vorhandenen Phenylschwefelsäuren als solche zu isolieren, so wird der Urin in großen Mengen zum Syrup eingedampft, mit viel Alkohol extrahiert, und das Filtrat in der Kälte mit alkoholischer Oxalsäure versetzt, solange noch ein Niederschlag von oxalsaurem Harnstoff und von

1) Baumann und Preusse, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 157.

Calciumoxalat entsteht. Nach 10 Minuten wird filtriert. Die nunmehr freie Phenylschwefelsäuren enthaltende Lösung wird mit Kalilauge bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt und stark eingedampft, worauf in der Kälte das Gemisch der phenylätherschwefelsauren Kalisalze auskrystallisiert [1]).

Zum Nachweis und zur Darstellung der genannten Phenole eignet sich bei weitem am besten der Pferdeharn, welcher namentlich auch stets etwas mehr Brenzkatechin enthält als der menschliche Urin. Das Hydrochinon dagegen findet sich im normalen Pferdeharn nur in Spuren [2]). Indessen zeigt sich letzteres im Urin des Menschen und aller Tiere in recht erheblicher Menge neben viel Brenzkatechin [3]) nach dem Eingeben von Benzol, Phenol oder phenolsulfosauren Salzen [4]). Bei der Gegenwart von Hydrochinon, weniger ausgeprägt bei der von Brenzkatechin, dunkeln die betreffenden Harne, wenn sie alkalisch sind, von der Oberfläche [5]) her (Karbolharne), weil beide Dioxybenzole unter diesen Umständen kräftig Sauerstoff absorbieren und in braune, nicht näher untersuchte Verbindungen übergehen.

Das bei der Eiweißfäulnis im Darm sich bildende Indol und Skatol (vgl. Teil I, S. 208 u. 209) gehen nach ihrer Resorption in Indoxyl $C_6H_4\langle{}^{C.OH=CH}_{NH\text{———}}$ und Skatoxyl $C_6H_4\langle{}^{C.CH_3.OH=CH}_{NH\text{————}}$ über, welche gleich den Phenolen als Kalisalze gepaarter Aetherschwefelsäuren im Harn erscheinen (vgl. Teil I, S. 212). Von ihnen ist namentlich das Kalisalz der **Indoxylschwefelsäure**

$$C_6H_4\langle{}^{C(O.SO_3H)=CH}_{NH\text{————}}$$

als „Harnindikan" bekannt.

Zum Nachweis desselben versetzt man eine Harnprobe in der Kälte mit dem gleichen Volumen konzentrierter Salzsäure, wodurch eine Spaltung der Indoxylschwefelsäure in ihre Komponenten bewirkt wird. Giebt man nunmehr als Oxydationsmittel einige Tropfen Chlorkalklösung zur sauren Flüssigkeit, so bildet sich aus dem Indoxyl Indigblau, welches den Harn grünlich bis blauviolett färbt und nach

---

1) Vgl. hierüber E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 335, sowie L. Brieger, Zur Darstellung der Aetherschwefelsäure aus dem Urin, ebendas., Bd. 8, 1884, S. 311.

2) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 189.

3) Vgl. Baumann u. Preusse, ebendas., Bd. 3, 1879, S. 157. Brieger, Du Bois' Arch., 1879, S. 67. Nencki u. Giacosa, Ueber die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 336. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 14, 1881, S. 306.

4) L. Brieger, Zur Kenntnis des physiologischen Verhaltens des Brenzkatechin und Hydrochinon und ihrer Entstehung im Tierkörper, Du Bois' Arch., 1879, Suppl. S. 67. Baumann und Preusse, Ueber die dunkle Farbe des Karbolharns, ebendas., 1879, S. 245, und besonders Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd 6, 1882, S. 190.

5) Ebstein u. Müller, Brenzkatechin im Harn eines Kindes, Virchow's Arch., Bd. 62, 1875, S. 554. Vgl. auch Fürbringer, Berl. klin. Wochenschrift, 1875, No. 24 u. 28, sowie Fleischer, ebendas., No. 39 u. 40.

dem Ausschütteln mit etwas Chloroform in schön blauer Lösung am Boden erscheint [1]).

Indessen bietet diese Indikanprobe doch gewisse Schwierigkeiten, weil schon ein geringer Ueberschuß der angewandten Chlorkalklösung genügt, um den anfangs gebildeten Indigo weiter zu oxydieren. Sicherer gelingt der Nachweis des Harnindikans, wenn man die Oxydation des Indoxyls durch Eisenoxydsalze bewerkstelligt, welche auf den einmal gebildeten Indigo nicht weiter einwirken [2]).

Zu diesem Zweck setzt man zu einer Harnprobe so lange Bleiacetat, als noch ein Niederschlag entsteht, giebt zum Filtrat das gleiche Volumen einer konzentrierten eisenchloridhaltigen Salzsäure (0,5 ccm konzentriertes Eisenchlorid auf 200 ccm Salzsäure), schüttelt einige Minuten und nimmt endlich den gebildeten Indigo in etwas Chloroform auf [3]).

Die Bildung des Indigblaus aus dem Indoxyl erfolgt offenbar nach der Gleichung

$$2C_6H_4\left\langle\begin{matrix}C.OH=CH\\NH\text{———————}\end{matrix}\right. + O_2 = C_6H_4\left\langle\begin{matrix}CO\\NH\end{matrix}\right\rangle C = C\left\langle\begin{matrix}CO\\NH\end{matrix}\right\rangle C_6H_4 + 2H_2O$$

Indoxyl — Indigo

Das Harnindikan findet sich unseren früheren Bemerkungen entsprechend besonders reichlich im Harn der Pflanzenfresser, namentlich des Pferdes. Aus einem Liter Pferdeharn vermochte Jaffé [4]) im Mittel 0,152 g Indigo zu gewinnen. Beim gesunden Menschen scheint die Menge der Indoxylschwefelsäure erheblichen individuellen Schwankungen zu unterliegen. Im Durchschnitt lassen sich aus dem menschlichen Urin nur etwa 0,0066 g Indigo pro Liter darstellen. Daß aber diese Quantität bei allen pathologischen Zuständen, die von einer gesteigerten Eiweißfäulnis im Darm begleitet sind, erheblich zunehmen kann, wurde wiederholt angedeutet (vgl. besonders Teil I, S. 215).

Will man die Indoxylschwefelsäure als solche aus dem Harn darstellen, so kann man die Ausbeute ganz erheblich vermehren, wenn man den Urin von Hunden darauf verarbeitet, welchen vorher Indol mit der Nahrung verabreicht wurde [5]). Letzteres ist indessen ein nur schwer zu beschaffendes Material. Viel praktischer verwendet man daher zu demselben Zweck nach dem Vorschlage von G. Hoppe-

---

1) M. Jaffé, Ueber den Nachweis und die quantitative Bestimmung des Indikans im Harn, Pflüger's Arch., Bd. 3, 1870, S. 452.

2) Baumann u. Brieger, Ueber Indoxylschwefelsäure, das Indikan des Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 258.

3) F. Obermayer, Ueber eine Modifikation der Jaffé'schen Indikanprobe, Wiener klin. Wochenschr., 1890, S. 176.

4) Vgl. Jaffé, Pflüger's Arch., Bd. 3, 1870, S. 469. Im 24-stündigen Harn von Hunden fand Salkowski nach einigen Hungertagen 0,005 g Indigo, nach reichlicher Fleischnahrung dagegen 0,017 g (Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 9, 1876, S. 138).

5) Baumann und Brieger, Ueber Indoxylschwefelsäure, das Indikan des Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 255 ff.

Seyler[1]) die nach den Untersuchungen von Baeyer[2]) mit dem Indoxyl in naher Beziehung stehende technisch verwertete und daher käufliche Orthonitrophenylpropiolsäure

$$C_6H_4\langle{}^{C\equiv COOH}_{NO_2}.$$

Diese Substanz wird nämlich in schwach alkalischer Lösung, mit reduzierenden Mitteln behandelt, in Indigo übergeführt. Ebenso geht sie auch im Tierkörper durch einen eigentümlichen Reduktionsvorgang in Indoxyl über und gelangt, mit Schwefelsäure gepaart, als Indikan zur Ausscheidung:

$$C_6H_4\langle{}^{C\equiv COOH}_{NO_2} + 4H_2 = C_6H_4\langle{}^{C.OH=CH}_{NH\text{———}} + 3H_2O$$

Orthonitrophenylpropiolsäure Indoxyl

Für Hunde ist die Orthonitrophenylpropiolsäure, auch als Natronsalz verabreicht, ein starkes Gift. Sie gehen nach verhältnismäßig geringen Gaben in kurzer Zeit unter dem Bilde einer schweren Nephritis zu Grunde, nachdem vorher Eiweiß, Hämoglobin und auch Traubenzucker im Harn aufgetreten sind. Dagegen vertragen Kaninchen die Substanz, welche man ihnen mit Hilfe einer Schlundsonde, in Wasser gelöst, zuführt, ziemlich gut, wenn man ihnen die gewöhnliche Nahrung beläßt. Diese größere Resistenz der Kaninchen gegenüber der Orthonitrophenylpropiolsäure scheint namentlich auf dem Umstand zu beruhen, daß ihre Nahrung reicher an basischen Stoffen ist als diejenige der Hunde. Dann aber kommt auch in Betracht, daß die zugeführte Lösung von den festen Massen, welche den Magen und den Darm der Kaninchen erfüllen, aufgesaugt und daher nicht so schnell resorbiert werden kann wie vom Magen und Darm des Hundes aus. Wahrscheinlich wird so durch Reduktionsprozesse, die im Darmkanal verlaufen, das Gift schon hier in ein verhältnismäßig unschädliches Produkt umgewandelt.

G. Hoppe-Seyler[3]) gelang es, an mehrere starke Kaninchen in täglichen Gaben von 1—3 g unter gleichzeitiger reichlicher Kohlfütterung je 27 g Orthonitrophenylpropiolsäure zu verabreichen, ohne daß irgend welche Erscheinungen von seiten der Nieren eingetreten wären. Der Urin der Tiere wurde zur Darstellung des Indikans jeden Tag bis zum dünnen Syrup eingedampft, mit überschüssigem starken Alkohol in einem Kolben gespült und darin gesammelt. Die von den ausgeschiedenen Salzen abfiltrierte alkoholische Lösung wird mit dem gleichen Volumen Aether versetzt. Von dem zähen, nach 24 Stunden gebildeten Bodensatz wird abgegossen, die klare Flüssigkeit zur Entfernung des Harnstoffs mit konzentrierter alkoholischer Oxalsäurelösung in der Kälte gefällt, solange ein Niederschlag entsteht, schnell filtriert und mit konzentrierter Lösung von Kalium-

1) G. Hoppe-Seyler, Beiträge zur Kenntnis der indigobildenden Substanzen im Harn etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 403.

2) A. Baeyer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 13, 1880, S. 2260 und Bd. 14, 1881, S. 1741.

3) G. Hoppe-Seyler, a. a. O. S. 420 u. ff. Das hier angegebene Verfahren zur Isolierung des Harnindikans ist eine Modifikation der zuerst von Baumann u. Brieger (a. a. O.) angewendeten Methode.

karbonat bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt. Nach nochmaliger Filtration zur Entfernung des Kaliumoxalats wird der Aether von der Lösung abdestilliert, der Rest zum dicklichen Syrup eingedampft, dieser mit der 20-fachen Menge Alkohols in der Kälte aufgenommen und in einem verschlossenen Gefäß einen Tag stehen gelassen. Alsdann wird der Niederschlag abfiltriert, mit Alkohol ausgekocht und die Lösung zur Krystallisation stehen gelassen. Die von den ausgeschiedenen Krystallen abfiltrierte Mutterlauge wird mit Aether gefällt, von den zuerst ausfallenden Schmieren schnell abgegossen und in der Kälte längere Zeit stehen gelassen. Es scheiden sich dann ebenso, wie aus der alkoholischen Lösung, bald Plättchen von indoxylschwefelsaurem Kali aus, die durch Umkrystallisieren aus heißem Alkohol weiter zu reinigen sind.

Das indoxylschwefelsaure Kali bildet weiße Tafeln und Plättchen, welche den Krystallformen des phenol- oder parakresolätherschwefelsauren Kalis sehr ähnlich sind. Es löst sich leicht in Wasser, schwer in kaltem, leicht in heißem Alkohol.

Wird das Salz in einem trockenen Röhrchen schnell erhitzt, so sublimiert Indigo. Eine Lösung von indoxylschwefelsaurem Kali bleibt auf Zusatz von Salzsäure zunächst unverändert; erwärmt man aber, so tritt Hydratation ein, und es scheidet sich Indoxyl als fäkalartig riechendes Oel ab. Letzteres verliert beim Aufbewahren unter Luftabschluß seinen Geruch und kondensiert sich zu einem braunen amorphen Körper, dem „Indoxylrot“, welches sich nicht in Wasser, wohl aber in Alkohol, Aether oder Chloroform mit schön roter Farbe auflöst.

Neben der Indoxylschwefelsäure kommt im Urin die vom Skatol des faulenden Darminhaltes abstammende **Skatoxylschwefelsäure**

$$C_6H_4\left\langle\begin{array}{l}C.CH_2(O.SO_3H)=CH\\NH\end{array}\right.$$

in wechselnden Mengen vor. Diese Thatsache entspricht der besonders von NENCKI[1]) und von BRIEGER[2]) gemachten Beobachtung, nach welcher auch das Skatol neben dem Indol bei der Eiweißfäulnis nur unter ganz bestimmten, nicht näher bekannten Bedingungen aufzutreten pflegt.

In der Norm enthält der menschliche Harn nur sehr wenig Skatoxyl, doch soll dasselbe namentlich bei Erkrankungen des Dickdarms in vermehrter Menge darin auftreten. OTTO[3]) erhielt das Skatoxyl in ansehnlicher Menge aus dem Harn eines an Verdauungsstörungen leidenden Diabetikers.

Die Darstellungsweise des Kalisalzes der Skatoxylschwefelsäure aus dem Harn entspricht durchaus derjenigen des indoxylschwefelsauren Kalis. Eine vollkommene Trennung beider Verbindungen scheint

---

1) M. NENCKI, Zur Kenntnis der Skatolbildung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 371.

2) L. BRIEGER, Weitere Beiträge zur Kenntnis des Skatols, ebendas., S. 414. Hier finden sich auch die übrigen Angaben über das wechselnde Auftreten von Skatol bei der Eiweißfäulnis.

3) JAC. OTTO, Ueber das Vorkommen großer Mengen von Indoxyl- und Skatoxylschwefelsäure im Harne bei Diabetes, Pflüger's Arch., Bd. 33, 1884, S. 607.

noch nicht ausgeführt zu sein. Doch erscheint das skatoxylschwefelsaure Kali nur mit sehr wenig Harnindikan verunreinigt im Urin, wenn man reines Skatol an Hunde verfüttert [1]). Steigert man aber die Skatolgaben, so wird das in den Geweben daraus entstehende Skatoxyl allmählich an Glykoronsäure gebunden (vgl. Teil I, S. 213) [2]). Diese Skatoxylglykoronsäure scheint nach den Angaben einiger Forscher [3]) unter pathologischen Verhältnissen auch im menschlichen Urin aufzutreten. Sie ist vor der Skatoxylschwefelsäure durch ihre leicht eintretende Zersetzung ausgezeichnet, welche im Harn schon durch die Einwirkung der Luft zustande kommt. Hierbei wird ein rot-violetter Farbstoff abgeschieden.

Enthält ein Harn Skatoxylverbindungen in größerer Menge, so färbt er sich beim Stehen an der Luft, ähnlich wie „Karbolharn", von der Oberfläche her allmählich dunkler, doch ist die Farbe nicht braun, sondern rot-violett. Dieselbe Färbung tritt momentan auf, wenn man zu einer Probe des betreffenden Urins Salpetersäure giebt, besonders, falls dieselbe etwas salpetrige Säure enthält. Ebenso wirkt, wenn auch viel langsamer, starke Salzsäure. Hierbei ist ein Zusatz von Oxydationsmitteln, wie Chlorkalklösung oder Eisenchlorid unnötig und würde nur die rote Färbung wegen des hierdurch gleichzeitig entstehenden Indigblaues verdecken.

Da die Bildung des roten Pigmentes durch die Gegenwart von Reduktionsmitteln verhindert wird, ist dasselbe als ein dem Indigo entsprechendes Oxydationsprodukt des Skatoxyls aufgefaßt worden.

Im Gegensatz zum Indigo läßt sich der rote Skatolfarbstoff dem stark salzsauren Harn mittels Chloroform nicht entziehen, ebensowenig geht er unter diesen Umständen in Aether über. Nur mittels Amylalkohol kann man ihn aus der stark sauren Flüssigkeit ausschütteln. Dagegen wird das Pigment aus neutralen oder schwach alkalischen Flüssigkeiten, in denen es fast unlöslich ist, von Chloroform und von Aether aufgenommen. Doch gilt dies nur für den frisch entstandenen Farbstoff, denn nach einigem Stehen an der Luft verliert er seine Löslichkeit in Aether [4]). Das Pigment ist ferner in Mineralsäuren mit kirschroter, in Alkalien dagegen mit gelber und in Alkohol mit dunkelvioletter Farbe löslich. Ebensowenig wie der Indigo besitzt der rote Skatolfarbstoff genügend scharfe Absorptionsstreifen, um ihn hierdurch charakterisieren zu können.

Als **Urorhodin** [5]), **Uroerythrin** [6]), **Urohämatin** [7]), **Uroroseïn** [8])

---

1) L. Brieger, a. a. O. S. 416 u. ff.

2) B. Mester, Ueber Skatolschwefelsäure und Skatolfarbstoff, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 141—142.

3) W. Leube, Ueber einen neuen pathologischen Harnfarbstoff, Virchow's Arch, Bd. 106, 1886, S. 418. J. Thormählen, Ueber einen noch nicht bekannten Körper im pathologischen Menschenharn, ebendas., Bd. 108, 1887, S. 317.

4) Vergl. Mester, a. a. O. S. 140, sowie Brieger, a. a. O. S. 418.

5) Heller, dessen Archiv 1845, 1846 u. 1852.

6) Heller, dessen Arch., 1854, S. 361. Mac Munn, Proc. Roy. Soc., Bd. 35, 1883 u. Jahresber. f. Tierchem., Bd. 13, 1883, S. 321.

7) Harley, Verhandl. d. Physik.-med. Ges. zu Würzburg, Bd. 5, 1854, S. 1.

8) Nencki und Sieber, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 26, 1882, S. 333.

oder **Urorubin** [1]) ist ein roter Harnfarbstoff beschrieben worden, dessen Verhalten mit dem aus Skatoxyl durch Oxydation hervorgehenden Pigment eine mehr oder weniger vollkommene Uebereinstimmung zeigte. Indessen war vielleicht in einigen Fällen der Farbstoff mit dem durch Kondensation von Indoxyl entstehenden Indoxylrot (vgl. S. 277) identisch. Ein bisweilen nachgewiesener Eisengehalt [2]) des roten Pigmentes dürfte ungezwungen auf eine Verunreinigung desselben zurückzuführen sein. Nach Rosin [3]) soll der in den meisten normalen und pathologischen Harnen bei der Behandlung mit starker Salzsäure sich bildende rote Farbstoff mit dem pflanzlichen Indigrot (Indirubin), welches nach den Untersuchungen von Baeyer [4]) dem Indigblau isomer ist, die größte Uebereinstimmung zeigen. Rosin betrachtet demnach als die Muttersubstanz des roten Harnfarbstoffs in den meisten Fällen die Indoxylverbindungen des Urins, welche durch Spaltung mit folgender Oxydation in zwei isomere Substanzen, in das Indigblau und Indigrot übergehen. Inwieweit diese Anschauung berechtigt ist, müssen weitere Untersuchungen feststellen.

Zur Indolgruppe gehört endlich noch die bei der Eiweißfäulnis neben dem Indol und Skatol regelmäßig auftretende **Skatolkarbonsäure**:

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}C(CH_3)\\NH\end{matrix}\right\rangle C.COOH,$$

welche nach der Einführung in den Magen, soweit sie zur Resorption gelangt, unverändert den Organismus verläßt (vergl. Teil I, S. 208, 211 u. 212). Sie ist in Substanz aus dem Harn noch nicht dargestellt worden, dagegen gelingt es, aus einigen Litern normalen menschlichen Harns eine klare, sauer reagierende Lösung herzustellen, welche die charakteristischen Reaktionen der Skatolkarbonsäure in ausgesprochener Weise giebt [5]).

Zu diesem Zweck wird der Urin eingedampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgezogen, die Lösung verdunstet und der jetzt zurückbleibende Rest nach starkem Ansäuern mit Schwefelsäure mittels Aether ausgeschüttelt. Dem ätherischen Extrakt wird die Skatolkarbonsäure durch Sodalösung entzogen, die alkalische Flüssigkeit eingedampft, der Rückstand wiederholt mit Alkohol extrahiert und die auf etwa 100 ccm konzentrierte alkoholische Lösung mit dem gleichen

---

Vgl. ferner H. Rosin, Ein Beitrag zur Lehre von den Harnfarbstoffen (Ueber das sogenannte Uroroseïn), Deutsche med. Wochenschr., 1893, No. 3, S. 51.

1) P. Plósz, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 504 und Bd. 8, 1884, S. 85.

2) Vergl. P. Giacosa, Ber. d. Deutch. chem. Ges., Bd. 20, 1887, Ref. S. 393.

3) H. Rosin, Ueber das Indigorot (Indirubin), Virchow's Arch., Bd. 123, 1891, S. 519. Hier findet sich die umfangreiche Litteratur über roten Harnfarbstoff zusammengestellt. Vgl. auch die älteren Angaben von Schunck, Journ. f. prakt. Chem., 1858 und 1866.

4) A. Baeyer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 12, 1879, S. 457 u. Bd. 14, 1881, S. 1745.

5) E. Salkowski, Ueber das Verhalten der Skatolkarbonsäure im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 23.

Volumen Aether gefällt. Die vom Niederschlag getrennte Flüssigkeit dunstet man zur Trockene, zieht den Rückstand nach Zusatz von Salzsäure mit Aether aus, verjagt den Aether, löst den Rest in heißem Wasser, filtriert nach dem Abkühlen und wiederholt zur völligen Entfernung der Salzsäure noch einmal das Eindampfen und Wiederaufnehmen in Wasser.

Zum Nachweis der Skatolkarbonsäure versetzt man die so erhaltene saure Flüssigkeit mit einigen Tropfen reiner Salpetersäure und dann, unter vorsichtiger Vermeidung eines Ueberschusses, mit wenig Kaliumnitritlösung. Der alsbald gebildete rote Farbstoff geht beim Schütteln mit Essigäther oder Amylalkohol vollkommen in diese über. Die rote Lösung zeigt einen Absorptionsstreifen im Grün. Beim Zusatz von Natronlauge wird die Essigätherlösung entfärbt, während die Lauge selbst intensiv gelb erscheint. Säuert man nun mit Salzsäure an, so tritt die rote Färbung der Essigätherlösung wieder hervor. Der Verlauf der Reaktion erinnert an die Indolreaktion, doch ist der gebildete rote Farbstoff nicht salpetersaures Nitrosoïndol (vergl. Teil I, S. 210).

Versetzt man ferner die Lösung der Skatolkarbonsäure mit einigen Tropfen Salzsäure und dann vorsichtig mit wenig sehr verdünntem Eisenchlorid, so färbt sich die Mischung beim Erhitzen intensiv violett bis kirschrot. Der gebildete Farbstoff wird leicht von Amylalkohol, schwer dagegen von Essigäther aufgenommen. Anscheinend denselben Farbstoff erhält man auch bei der Behandlung der Flüssigkeit mit dem gleichen Volumen Salzsäure nach dem vorsichtigen Zusatz von wenig Chlorkalklösung.

Als weitere Gruppe der aromatischen Harnbestandteile hätten wir die Hippursäure und die ihr homologe Phenacetursäure zu besprechen, welchen sich die dem Urin der Vögel eigentümliche Ornithursäure anreiht.

Die **Hippursäure** ist Benzamidoessigsäure oder Benzoylglykokoll[1]) $NH(C_6H_5.CO)CH_2.COOH$. Sie erscheint im menschlichen Urin in geringer Menge unter allen Umständen, selbst bei reiner Fleischnahrung[2]), infolge der Resorption der bei der Eiweißfäulnis entstehenden Phenylpropionsäure $C_6H_5—CH_2—CH_2—COOH$ (vgl. Teil I, S. 209). Letztere wird in den Geweben zu Benzoësäure oxydiert und paart sich dann unter Wasseraustritt mit dem Glykokoll, welches aus nicht näher bekannten Gewebsbestandteilen abgespalten wird (vgl. Teil I, S. 213 u. 214).

Während beim Hunde diese Synthese der Hippursäure aus der Benzoësäure und dem Glykokoll nur in den Nieren vor sich geht[3]), und selbst in den ausgeschnittenen Organen noch zustande kommt (vgl. Teil I, S. 15), wird beim Kaninchen[4]) und beim

1) Die Hippursäure wurde im menschlichen Harn zuerst von Lehmann gefunden. Vgl. C. G. Lehmann, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 6, 1835, S. 113.

2) Vergl. E. Salkowski, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 11, 1878, S. 500 sowie Virchow's Arch., Bd. 73, 1878, S. 13.

3) Bunge und Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 6, 1876, S. 233.

4) W. Salomon, Ueber den Ort der Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 365. Hier

Frosch [1]) auch nach der Nephrotomie zur Resorption gelangte Benzoësäure in der Leber und den Muskeln als Hippursäure wieder aufgefunden, welche demnach bei diesen Tieren auch in anderen Organen als in den Nieren synthetisch entstehen kann.

Bei gemischter Nahrung beträgt die tägliche Menge der Hippursäure im menschlichen Urin etwa 0,7 g in 24 Stunden. Auch im Harn der Fleischfresser findet sich regelmäßig etwas Hippursäure. Viel bedeutender dagegen ist ihre Menge im Harn der Pflanzenfresser, was sich besonders aus dem Umstande erklärt, daß ein bedeutender Anteil der in den Gräsern enthaltenen aromatischen Substanzen, wie das Toluol, die Zimmet- und Chinasäuren [2]), entweder schon bei der Fäulnis im Darm, oder doch nach ihrer Resorption Benzoësäure liefern. Dementsprechend steigt auch beim Menschen der normale Hippursäuregehalt des Harns, als dessen Quelle die Eiweißfäulnis im Darm zu betrachten ist, nach reichlichem Obstgenuß bis auf das 3- und 4-fache an [3]). Daß endlich, wie zuerst Wöhler [4]) gefunden hat, nach der Einführung von Benzoësäure in den Magen bei allen Säugetieren Hippursäure sehr reichlich im Urin erscheint, erhellt aus dem Mitgeteilten ohne weiteres. Nach den Untersuchungen von Weyl u. v. Anrep [5]) soll diese Synthese bei Fieberbewegungen not leiden.

Will man die Hippursäure aus menschlichem Urin darstellen [6]), so werden etwa 1 $^1/_2$ l desselben mit Soda schwach alkalisiert, fast zur Trockene gedampft, und der Rückstand wiederholt mit kaltem Alkohol ausgezogen. Nach dem Abdestillieren des Alkohols schüttelt man die konzentrierte rückständige wäßrige Lösung des hippursauren Natrons nach dem Ansäuren mittels Schwefelsäure wiederholt mit Essigäther aus, welcher die freie Hippursäure aufnimmt. Die etwa noch an ihr haftenden Verunreinigungen, namentlich aromatische Oxysäuren und Phenole, lassen sich nach dem Abdunsten des Essigäthers bei möglichst niedriger Temperatur durch Petroleumäther entfernen, in welchem die Hippursäure ganz unlöslich ist. Dieselbe scheidet sich, in warmem Wasser gelöst, nach dem bei 50—60° statt-

---

findet sich die ältere Untersuchung von Meissner u. Shepard besprochen. Vergl. ferner Van de Velde und Stokvis, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 17, 1883, S. 200.

1) Bunge und Schmiedeberg, a. a. O.

2) Vergl. E. Lautemann, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 125, 1862, S. 9. Loew, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 19, S. 309 und Bd. 20, S. 476.

3) Vgl. Duschek, Prager Vierteljahrsschr., Bd. 43, 1854, S. 25.

4) Wöhler in Berzelius' Lehrbuch der Chemie, Bd. 4, 1831, S. 376. Vgl. auch Liebig, Annalen d. Chem. und Pharm., Bd. 37, 1841, S. 82 und Bd. 50, 1844, S. 170.

5) Th. Weyl u. B. von Anrep, Ueber die Ausscheidung der Hippursäure und Benzoësäure während des Fiebers, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 169.

6) G. Bunge und Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 6, 1876, S. 235. Vgl. auch W. von Schröder, Ueber die Bildung der Hippursäure im Organismus des Schafes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 324 u. ff.

findenden Eindunsten der Flüssigkeit in großen Krystallen aus, welche häufig noch etwas gefärbt sind.

Zur Gewinnung der Hippursäure im großen verwendet man viel zweckmäßiger Harn von Pferden, Rindern oder Schafen, die mit Gras oder Heu gefüttert wurden. Die Darstellung der rohen Säure ist sehr einfach. Man macht den völlig frischen Harn mit Kalkmilch schwach alkalisch, kocht auf, filtriert, dampft stark ein und säuert die stark abgekühlte Flüssigkeit mit Salzsäure an. Die nach 24 Stunden abfiltrierte Hippursäure ist regelmäßig rot gefärbt. Um dieselbe von dem Farbstoff zu befreien, sind eine Reihe von Methoden empfohlen worden. Sicher gelangt man nach dem von BENSCH[1]) und von HUPPERT[2]) angegebenen Verfahren zum Ziele. Die rohen Krystalle werden zu diesem Behuf, in heißem Wasser gelöst, mit Alaun und dann mit so viel Soda versetzt, daß ein reichlicher Niederschlag entsteht, die Flüssigkeit aber noch sauer reagiert. Der Thonerdeniederschlag reißt den Farbstoff mit nieder, und man erhält daher nach dem Konzentrieren und Ansäuern der Flüssigkeit mit Salzsäure die Hippursäure in farblosen Prismen, welche nochmals aus Wasser umzukrystallisieren sind.

Hippursäure läßt sich auch synthetisch darstellen. Zu diesem Zweck braucht man nur die beiden Komponenten, die Benzoësäure und das Glykokoll, völlig getrocknet im zugeschmolzenen Glasrohr längere Zeit auf 160° zu erhitzen[3]). Ferner entsteht Hippursäure bei der Einwirkung von Benzamid auf Monochloressigsäure:

$$C_6H_5CO.NH_2 + CH_2ClCOOH = (C_6H_5.CO)NH.CH_2.COOH + ClH$$

Benzamid Monochloressigsäure Hippursäure

Umgekehrt zerfällt die Hippursäure, ihrer Konstitution entsprechend, bei der Behandlung mit gespannten Wasserdämpfen, beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren oder Alkalien, und ebenso bei der Fäulnis des Harns[4]) in Glykokoll und Benzoësäure. Letztere, mit Wasserdämpfen flüchtig, ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich, wird aber im Gegensatz zur Hippursäure von Petroleumäther aufgenommen, wodurch sie sich aus den angesäuerten Flüssigkeiten leicht ausschütteln läßt. Erhitzt man die so isolierte Benzoësäure im trockenen Reagensglase, so sublimiert sie unzersetzt in glänzenden feinen Nadeln, welche bei 121° schmelzen und beim Verdampfen mit etwas Salpetersäure den charakteristischen Geruch nach Nitrobenzol (Bittermandelöl) entwickeln[5]). Im gefaulten Harn findet man nach einer gewissen Zeit statt der Hippursäure nur Benzoësäure.

Die Hippursäure ist durch ihre Krystallform ausgezeichnet. Sie bildet vierseitige Prismen, die an den Enden in zwei oder vier Flächen

1) BENSCH, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 58, 1846, S. 267.

2) HUPPERT in Neubauer-Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 137.

3) V. DESSAIGNES, Journ. pharm., Bd. 32, 1857, S. 44. Vgl. ferner TH. CURTIUS, Synthese von Hippursäure und Hippursäureäthern, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 17, 1884, No. 12, S. 1662. Eine andere Methode findet sich bei J. BAUM, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 465.

4) VAN TIEGHEM, Compt. rend., Bd. 58, 1864, S. 210. VAN DE VELDE und STOKVIS, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 17, 1883, S. 200.

5) LÜCKE, Virchow's Arch., Bd. 19, 1860, S. 196.

auslaufen und häufig zu Drusen vereinigt sind. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 187,5°. Sehr schwer löslich in kaltem Wasser, wird sie von heißem Wasser sowie von Alkohol bei jeder Temperatur leicht aufgenommen. Das isabellfarbene hippursaure Eisenoxyd ist selbst in heißem Wasser ganz unlöslich und kann daher zur Erkennung der Säure dienen.

Erhitzt man etwas Hippursäure trocken im Reagensglase über ihren Schmelzpunkt, so zersetzt sie sich unter Rotfärbung der Flüssigkeit, worauf Benzoësäure sublimiert und gleichzeitig ein Geruch nach Heu, später nach Blausäure bemerkbar wird. Beim Eindampfen mit starker Salpetersäure verhält sich die Hippursäure wie die Benzoësäure, so daß man mit Hilfe dieser Reaktion noch sehr kleine Mengen von Hippursäure entdecken kann [1]).

In seltenen Fällen ist die Hippursäure im menschlichen Harn auch als Sediment, in der Form von rhombischen Prismen oder feinen Nadeln, gefunden worden [2]). Es handelte sich wahrscheinlich um Individuen, welche überreichlich Obst und namentlich Preißelbeeren genossen und dadurch die Hippursäurebildung über die Norm gesteigert hatten.

Die **Phenacetursäure** [3]) oder Phenylacetylglykokoll

$$NH(C_6H_5.CH_2.CO)CH_2.COOH$$

kommt in kleinen Mengen neben der Hippursäure regelmäßig im Harn der Pflanzenfresser vor. Auch im Harn des Menschen ist sie wiederholt aufgefunden worden. Ihrer Abstammung aus der Phenylessigsäure $C_6H_5 - CH_2 - COOH$, welche neben der Phenylpropionsäure bei der Eiweißfäulnis im Darm auftritt, wurde schon Erwähnung gethan (vgl. Teil I, S. 213 u. 214).

Die Phenacetursäure befindet sich in der salzsauren Mutterlauge, welche man aus dem eingedampften Harn nach dem Abfiltrieren der Hippursäurefällung gewinnt. Sie läßt sich aus dieser Flüssigkeit mit Essigäther ausschütteln und durch Wiederaufnahme in Sodalösung, Abscheidung durch Salzsäure und nochmaliges Ausschütteln mit Essigäther reinigen. Langsam aus Wasser krystallisiert, bildet sie äußerst harte, kleine, dicke, rhombische, bei 143° schmelzende Tafeln mit abgerundeten Winkeln, ähnlich denen mancher Harnsäureformen. Im übrigen entspricht das Verhalten der Phenacetursäure demjenigen der Hippursäure.

Giebt man Vögeln Benzoësäure ein, so erscheint diese nicht als Hippursäure, sondern als **Ornithursäure** im Urin dieser Tiere [4]).

---

1) Vgl. Anm. 5 auf S. 282.

2) Vergl. Da Silva Amado, Canstatt's Jahresber., 1868, S. 222.

3) E. und H. Salkowski, Ueber das Verhalten der aus dem Eiweiß durch Fäulnis entstehenden aromatischen Säuren im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 162 u. ff. sowie „Ueber das Vorkommen der Phenacetursäure im Harn", ebendas., Bd. 9, 1885, S. 229 und S. 491. Vgl. auch E. Hotter, Ueber die Phenacetursäure, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 38, 1888, S. 117.

4) Jaffé, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 10, 1877, S. 1925 und Bd. 11, 1878, S. 406. Ornithursäure erscheint auch im Vogelharn nach der Eingabe von Toluol. Vergl. H. Meyer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 10, 1877, S. 1930.

Es hat sich gezeigt, daß diese stickstoffhaltige Säure ebenso wie die Hippursäure Benzoësäure liefert, daneben aber nicht Glykokoll, sondern eine andere Amidosäure, das sogenannte Ornithin $C_5H_{12}N_2O_2$, welche als eine Diamidovaleriansäure betrachtet wird. Vermutlich kommt die Ornithursäure auch im normalen Vogelharn vor.

Außer den bisher besprochenen aromatischen Verbindungen kommen unter besonderen, nicht näher aufgeklärten Verhältnissen noch andere Stoffe dieser Kategorie im Harn des Menschen vor, von denen besonders die Dioxyphenylessigsäure und die Trioxyphenylpropionsäure bekannt sind.

Dioxyphenylessigsäure $C_6H_3(OH)_2-CH_2COOH$, auch **Homogentisinsäure** genannt, wurde zuerst von BAUMANN [1]) und einigen seiner Schüler aus zwei menschlichen Harnen isoliert, welche dauernd die Eigentümlichkeit besaßen, sich bei alkalischer Reaktion an der Luft unter Sauerstoffabsorption von oben her allmählich stark zu bräunen, so daß schließlich eine intensiv schwarze Flüssigkeit entstand. Derartige Harne, welche optisch inaktiv sind, dagegen FEHLING'sche Lösung, nicht aber NYLANDER's Reagens reduzieren, sind schon früher, und zwar zuerst von BOEDEKER [2]) beobachtet und als „Alkaptonharne" beschrieben worden.

Die Homogentisinsäure wird dem stark angesäuerten Harn durch wiederholtes Schütteln mit viel Aether entzogen. Aus letzterem nimmt verdünnte Sodalösung die Kupferoxyd reduzierende Substanz leicht und vollständig unter Braunfärbung auf. Verdunstet man dagegen den Aether, so hinterbleibt ein stark saurer, rotbraun gefärbter Syrup, der sich in Aether, Alkohol und Wasser zu einer braunen Flüssigkeit löst, aus welcher sich durch viel Bleizucker mit folgender Einwirkung von Schwefelwasserstoff die Homogentisinsäure vom Schmelzpunkt 147 isolieren läßt.

Die Menge der Homogentisinsäure [3]) betrug in den von BAUMANN untersuchten Harnen etwa 4,6 g pro die, um nach reichlichem Fleischgenuß, sowie besonders nach der Einnahme von Tyrosin ganz erheblich anzusteigen. In letzterem Falle konnten aus dem 24-stündigem Harn nicht weniger als 14 g Homogentisinsäure dargestellt werden.

---

1) BAUMANN u. KRASKE, Zur Kenntnis der Alkaptonurie, Münchener medizin. Wochenschr. 1891, No. 1. M. WOLKOW u. BAUMANN, Ueber das Wesen der Alkaptonurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 228. Hier findet sich die ältere Litteratur, namentlich die Angaben von BOEDEKER, FÜRBRINGER, EBSTEIN und MÜLLER, W. SMITH, KIRK, MARSHALL und BARTON BRUNE besprochen. Vgl. ferner GARNIER u. VOISIN, Ueber die Alkaptonurie, Arch. de Physiol., Bd. 5, IV, 1892, S. 225. H. EMBDEN, Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 182 sowie Bd. 18, 1894, S. 304. H. OGDEN, Ein Fall von Alkaptonurie, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 280. Ueber die Synthese der Homogentisinsäure siehe BAUMANN u. FRÄNKEL, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 219.

2) BOEDEKER, Ueber das Alkapton, ein neuer Beitrag zur Frage: welche Stoffe des Harns können Kupferreduktion bewirken? Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 7, 1859, S. 130.

3) Ueber die Bestimmung der Homogentisinsäure im Alkaptonharn vgl. BAUMANN. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 268.

Demnach entsteht diese Säure höchst wahrscheinlich im Darm der betreffenden Individuen durch eine specifische Umformung des Tyrosins. Dasselbe geht allem Anschein nach in Homogentisinsäure über durch die Kombination eines Oxydations- und Reduktionsprozesses, die von besonderen, für gewöhnlich im Darm nicht vorkommenden Mikroorganismen eingeleitet werden. Alkaptonurie ist übrigens auch bei völlig gesunden Personen viele Jahre hindurch beobachtet worden, so daß man dieser Erscheinung keine pathologische Bedeutung beilegen kann.

Uroleucinsäure (Schmelzpunkt 133), wahrscheinlich Trioxyphenylpropionsäure[1] ($C_6H_2(OH)_3-CH_2.CH_2.COOH$) wurde in derselben Weise wie die Homogentisinsäure bis jetzt nur einmal und zwar von KIRK[2]) aus Alkaptonharn dargestellt Ihre Eigenschaften sind von denjenigen der Homogentisinsäure etwas abweichend gefunden worden. Namentlich aber unterscheidet sie sich von der ersteren durch ihre Fähigkeit, nicht nur alkalische Kupferlösung, sondern auch alkalische Wismutlösung zu reduzieren, doch muß sie hierzu wenigstens in einer Konzentration von 0,5 Proz. vorhanden sein, was im Harn niemals der Fall ist.

Die von MARSHALL[3]) aus Alkaptonharn gewonnene „Glykosursäure" ist wahrscheinlich als ein Gemenge von Homogentisinsäure und Uroleucinsäure anzusehen[4]).

Endlich sollen noch einige Benzolderivate erwähnt werden, welche — gleich der schon besprochenen Ornithursäure — nur in gewissen Tierharnen vorkommen. Es sind dies die bisher lediglich im Hundeharn gefundene Kynurensäure und die Urokaninsäure. Auch ihre Entstehung muß, in Analogie mit unseren Kenntnissen über die Genese aller übrigen aromatischen Harnbestandteile, auf die Eiweißfäulnis im Darm zurückgeführt werden, welche aber in diesen Fällen, wie bei dem Alkaptonharn, durch specifische Fermentorganismen eingeleitet wird. Beide Säuren sind stickstoffhaltig.

Die **Kynurensäure** findet sich im Hundeharn regelmäßig, wenn auch in sehr wechselnder Menge[5]). Eine ältere, von BAUMANN[6]) stammende Angabe, daß die Quantität der Kynurensäure von den Fäulnisprozessen im Darm unabhängig sei, scheint durch die neueren

---

1) Vgl. HUPPERT in Neubauer und Vogel's Harnanalyse, Wiesbaden 1890, S. 153, sowie BAUMANN und WOLKOW, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 258.

2) R. KIRK, Brit. med. Journ. 1886, II, S. 1017 und besonders Journal. of Anat. and Physiol., Bd. 23, 1889, S. 69.

3) J. MARSHALL, Ref. in Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 27, 1888, S. 120.

4) BAUMANN und WOLKOW, a. a. O. S. 256.

5) Ueber das Vorkommen und die Eigenschaften der Kynurensäure vgl. LIEBIG, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 86, 1853, S. 125 und Bd. 108, 1858, S. 354. O. SCHMIEDEBERG und O. SCHULTZEN, ebendas., Bd. 164, 1872, S. 155. KRETSCHY, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 12, 1879, S. 1673 sowie Monatshefte f. Chem., Bd. 2, 1881, S. 57; Bd. 4, 1883, S. 156; Bd. 5, 1884, S. 16. L. BRIEGER, Zur Kenntnis der Kynurensäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 89.

6) BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 132.

Untersuchungen widerlegt zu sein [1]). Auch ist nachgewiesen, daß die Ausscheidung der Kynurensäure zur Menge des als Nahrung eingeführten Eiweißes in einem gewissen Verhältnis steht [2]).

Die Kynurensäure ist als Oxychinolinkarbonsäure erkannt worden. Sie bildet glänzende, in Alkohol lösliche Nadeln, welche bei 150° C ihr Krystallwasser verlieren, um bei 265 (nach KRETSCHI schon von 253° C an) zu schmelzen, wobei die Kynurensäure in Kohlensäure und in eine Base, das sogenannte Kynurin, zerfällt:

$$\underset{\text{Kynurensäure}}{OH-C_9H_5N-COOH} = CO_2 + \underset{\text{Kynurin}}{C_9H_7NO}.$$

Das Kynurin krystallisiert aus der heißen wäßrigen Lösung in schönen Krystallen, die bei 201° C schmelzen, in Alkohol löslich sind und mit Platinchlorid ein gut krystallisierendes Doppelsalz bilden.

Sowohl das Kynurin wie auch die Kynurensäure gehen durch die Einwirkung von nascierendem Wasserstoff in Chinolin über:

$$\underset{\text{Kynurin}}{C_9H_7NO} + H_2 = \underset{\text{Chinolin}}{C_9H_7N} + H_2O.$$

Zur Darstellung der Kynurensäure versetzt man den Harn mit Salzsäure (4 ccm auf 100 ccm Harn). Nach 48-stündigem Stehen wird der aus Harnsäure und Kynurensäure bestehende Niederschlag gesammelt, gewaschen und mit verdünntem Ammoniak behandelt, welches die Kynurensäure löst, die Harnsäure dagegen zurückläßt. Aus der ammoniakalischen Lösung fällt man dann die Kynurensäure durch Salzsäure aus. Nach HOFMEISTER [3]) kann man die Kynurensäure auch mittels Phosphorwolframsäure und Salzsäure aus dem Urin fällen und den Niederschlag durch Barytwasser zersetzen, wobei nur der kynurensaure Baryt in Lösung geht.

Mit Bromwasser giebt Kynurensäure, namentlich in der Wärme, unter Kohlensäureentwickelung eine krystallinische Fällung von Tetrabromkynurin.

Sehr kleine Mengen Kynurensäure lassen sich durch eine von JAFFÉ [4]) angegebene Reaktion leicht erkennen. Man verdampft zu diesem Zweck eine kleine Probe im Porzellanschälchen mit Salzsäure und Kaliumchlorat auf dem Wasserbade zur Trockene. Der rötliche Rückstand, welcher im wesentlichen Tetrachloroxykynurin ist, färbt sich beim Anfeuchten mit Ammoniak zunächst braungrün und beim Stehen an der Luft bald schön smaragdgrün.

---

1) Vgl. M. HAAGEN, Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1889, S. 214, sowie WOLKOW und BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 265.

2) C. VOIT und RIEDERER, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse der Kynurensäure im Hundeharn, 1865. AUGUST SCHMIDT, Inaugural-Dissert. Königsberg, 1884.

3) F. HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 67. Ueber eine andere Darstellungsweise mit Hilfe der Bleiverbindung der Kynurensäure vgl. R. NIGGELER, Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 3, 1875, S. 70.

4) Vgl. M. JAFFÉ, Eine empfindliche Reaktion auf Kynurensäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 399.

Aus einem Hundeharn ist ferner von JAFFÉ[1]) die **Urokaninsäure** ($C_{12}H_{12}N_4O_4$) isoliert worden, ohne daß es es seitdem gelungen wäre, dieser Säure in anderen Hundeharnen wieder zu begegnen. Die Konstitution der Urokaninsäure ist unbekannt, doch zerfällt sie, wie die Kynurensäure, beim Erhitzen auf ihren Schmelzpunkt (212° C) in Kohlensäure und in das basische Urokanin:

$$\underset{\text{Urokaninsäure}}{C_{12}H_{12}N_4O_4} = \underset{\text{Urokanin}}{C_{11}H_{10}N_4O} + CO_2 + H_2O$$

Aromatischer Natur ist höchst wahrscheinlich auch die in einem Rinderharn von ROSTER[2]) aufgefundene Lithursäure ($C_{15}H_{19}NO_9$?). Sie war in dem Urin in der Form rundlicher Konkremente enthalten. Ob diese Säure nicht vielleicht aus der Nahrung stammt, ist sehr fraglich. Dagegen haben sich die von STÄDELER[3]) aus Pferde- und Kuhharn dargestellten Damol- und Damalursäure als ein Gemenge von Benzoësäure mit flüchtigen Fettsäuren ergeben[4]).

Von den Mineralstoffen des Harns stammt die Hauptmenge aus der Nahrung, welche stets einen großen Ueberschuß an anorganischem Material enthält. Dasselbe wird nach Maßgabe seiner Resorption wieder zur Ausscheidung gebracht. Nur die im Urin reichlich vorhandene Schwefelsäure, von welcher sich in der Nahrung höchstens verschwindend kleine Mengen nachweisen lassen, sowie ein geringer Teil der Phosphorsäure entsteht im Organismus durch die Oxydation des Schwefels und des Phosphors gewisser Nährstoffe.

Die **Schwefelsäure** bildet sich bei dem Zerfall und der Oxydation der schwefelhaltigen Proteïnsubstanzen. Dieser Uebergang des Proteïnstoffwechsels in Schwefelsäure ist indessen kein vollständiger, indem ein gewisser Anteil des Schwefels auch als Rhodanwasserstoff und Thioschwefelsäure, sowie ein weiterer Bruchteil in noch unbekannten organischen Schwefelverbindungen durch die Nieren zur Ausscheidung kommt.

Hieraus folgt, daß zwar der Gesamtschwefel, nicht aber die Schwefelsäure des Urins einen Maßstab für die Größe des Eiweißumsatzes abgeben könnte, falls alle verfütterten und sonst im Organismus zerfallenden Eiweißstoffe den gleichen Schwefelgehalt besäßen, was indessen thatsächlich nicht zutrifft.

Der in der Schwefelsäure enthaltene Schwefel wird nach dem Vorschlage von SALKOWSKI[5]) als „saurer Schwefel" bezeichnet, während man im Gegensatz hierzu den übrigen Schwefel „neutralen" oder „nicht oxydierten"[6]) Schwefel nennt.

Die relative Menge des sauren Schwefels beträgt für den Menschen

---

1) JAFFÉ, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 1669 und Bd. 8, 1875, S. 811.

2) G. ROSTER, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 165, 1872, S. 104.

3) STÄDELER, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 77, 1850, S. 17.

4) C. SCHOTTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 380 und 381.

5) E. SALKOWSKI, Ueber die Entstehung der Schwefelsäure im Organismus, Virchow's Arch., Bd. 58, 1875, S. 472.

6) VOIT und BISCHOFF, Die Ernährung des Fleischfressers, 1860, S. 281.

bei gemischter Kost 85—82 Proz. vom Gesamtschwefel [1]), doch kann dieses Verhältnis mit der Art der Ernährung [2]), der Größe des Eiweißumsatzes [3]), sowie namentlich auch individuell [4]) ganz erheblich schwanken, so daß bei einseitiger Ernährung mit Brot die Menge des sauren Schwefels gegenüber dem neutralen, nach den Befunden von HEFFTER, bis auf 67 Proz. sinken kann. Eine relative Zunahme des neutralen Schwefels soll nach den Befunden von F. MÜLLER auch im Hungerzustande stattfinden [5]), was indessen mit anderen Beobachtungen nicht recht im Einklang steht und daher noch der Bestätigung bedarf.

Bei manchen Tieren gestaltet sich das Verhältnis der beiden Schwefelarten zu einander noch erheblich anders. Beim Kaninchen [6]) werden im Mittel etwa 70 Proz. saurer Schwefel gefunden und beim Pferde [7]) etwa 75 Proz. Dagegen kann beim Hunde [8]) die Quantität des als Schwefelsäure vorhandenen Schwefels unter Umständen nur wenig mehr als die Hälfte des Gesamtschwefels, nämlich nur 52 Proz. betragen, wenn auch im allgemeinen etwas höhere Werte gefunden werden.

Die absolute Menge des „sauren Schwefels" im 24-stündigen Harn wechselt nach dem Mitgeteilten erheblich und ist abhängig von der Größe des Eiweißumsatzes, beträgt aber beim erwachsenen Manne unter normalen Verhältnissen nach den meisten Analysen [9]) im Mittel etwa 0,6—0,8 g, welchen annähernd 2—2,4 g Schwefelsäure entsprechen. Sehr häufig, namentlich bei verminderter Nahrungsaufnahme, werden erheblich geringere Werte gefunden und andererseits kann die tägliche Menge der Schwefelsäure bis 5 g und darüber an-

---

1) E. SALKOWSKI, a. a. O. S. 501. LÉPINE und FLAVARD, Revue de Médic. I, 1881, S. 27. STADTHAGEN, Zur Kenntnis der Cystinurie, Virchow's Arch., Bd. 100, 1885, S. 424. B. MESTER, Beiträge zur Kenntnis der Cystinurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 137. RUDENKO, Virchow's Arch., Bd. 125, 1891, S. 102.

2) KUNKEL, Ueber den Stoffwechsel des Schwefels im Tierkörper, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 344. E. GOLDMANN, Ueber das Schicksal des Cysteïns und über die Entstehung des Schwefelsäure im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 264 und 265. Vgl. auch B. MESTER, a. a. O. S. 132 und 134.

3) C. BECK und H. BENEDICT, Ueber den Einfluß der Muskelarbeit auf die Schwefelausscheidung, Pflüger's Arch., Bd. 54, 1893, S. 27. N. SAVELIEFF, Ueber den Einfluß des Eiweißzerfalls auf die Ausscheidung des neutralen Schwefels, Virchow's Arch., Bd. 136, 1894, S. 195.

4) A. HEFFTER, Die Ausscheidung des Schwefels im Harn, Pflüger's Arch., Bd. 38, 1886, S. 476. Vgl. ferner B. MESTER, a. a. O. S. 136.

5) F. MÜLLER, Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuchs, Berliner klin. Wochenschr., 1887, S. 433.

6) SALKOWSKI, a. a. O. S. 490.

7) SALKOWSKI, Zur Kenntnis des Pferdeharns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 244.

8) Vgl. KUNKEL sowie HEFFTER, a. a. O.

9) Diese Zahlen ergeben sich aus den grundlegenden Untersuchungen von GRUNER, Inaug.-Diss., Gießen 1852, CLARE, Inaug.-Diss., Dorpat 1854 und SICK, Inaug.-Diss., Tübingen 1859.

steigen, was namentlich in jenen pathologischen Zuständen beobachtet wird, welche mit einem rapiden Eiweißzerfall einhergehen [1]).

Daß diese bedeutenden Säuremengen im Momente ihrer Entstehung sich mit den fixen Alkalien der Gewebe verbinden, oder aber, falls diese basischen Stoffe nicht in genügender Menge zur Disposition stehen, durch Ammoniak neutralisiert werden, ist bereits erörtert worden (vgl. S. 222).

Von der Schwefelsäure des Harns sind unter normalen Verhältnissen ein kleiner, aber wechselnder Bruchteil, nämlich 0,12 bis 0,25 g pro die [2]), als gepaarte aromatische Aetherschwefelsäuren vorhanden, deren Entstehung, Bedeutung und Zusammensetzung an anderer Stelle mehrfach besprochen wurde (vergl. Teil I, S. 212—214 und oben S. 269 u. 271). Ebenso ist schon angedeutet worden, daß diese Aetherschwefelsäuren bei der Phosphorvergiftung (vgl. S. 270 u. 272) und außerdem in allen jenen pathologischen Zuständen erheblich an Menge zunehmen, welche mit einer Steigerung der Fäulnisprozesse im Darm verbunden sind (vgl. Teil I, S. 215). Dieselbe abnorme Zunahme der Aetherschwefelsäuremenge läßt sich auch durch das Eingeben von vielen aromatischen Verbindungen und namentlich von Phenolen erreichen, wonach die gewöhnliche, nicht in der Form von Aethern vorhandene Schwefelsäure des Urins bis auf Spuren verschwindet [3]). Andererseits verursachen alle Maßnahmen, welche die Fäulnis im Darm beschränken, oder welche die Fäulnisprodukte diarrhöisch entfernen, auch eine Abnahme der Aetherschwefelsäuren im Harn.

Indessen soll bemerkt werden, daß mit einer abnormen Zu- oder Abnahme der aromatischen Aetherschwefelsäuren keineswegs notwendig immer eine entgegengesetzte entsprechende Ab- oder Zunahme der gewöhnlichen Schwefelsäure zu konstatieren ist. Denn die Menge der Aetherschwefelsäuren ist lediglich abhängig von den Fäulnisprozessen im Darm, diejenige der einfachen Schwefelsäure dagegen von dem allgemeinen Eiweißumsatz, zwei Faktoren, welche durchaus in keiner Beziehung stehen [4]). Für die Beurteilung der Fäulnisintensität im Darm kommt also durchaus nicht das relative Verhältnis der gepaarten Schwefelsäure zu der gesamten, sondern nur die absolute Menge der ersteren in Betracht [5]).

Der Nachweis der gepaarten Aetherschwefelsäuren neben der so-

---

1) Vergl. P. Fürbringer, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1877, No. 48, S. 849 und Virchow's Arch., Bd. 73, 1878, S. 39. Vgl. ferner Ebstein, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 44, 1889, S. 346.

2) R. v. d. Velden, Ueber die Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäure im menschlichen Harn, Virchow's Arch., Bd. 70, 1872, S. 343. G. Hoppe-Seyler, Ueber die Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren im Urin bei Krankheiten, Habilitationsschr., Kiel 1887, S. 18. E. Biernacki, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1890, No. 49 u. 50.

3) Willhard, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 16, 1886, S. 464. Vgl. auch L. Brieger, Ueber Phenolausscheidung nach Tyrosingebrauch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 257.

4) Vgl. Schaffer, Ueber die Ausscheidung des dem Tierkörper zugeführten Phenols, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 21, 1878, S. 282.

5) Vgl. F. Müller, Ueber Ikterus, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 12, 1887, S. 63. E. Salkowski, Ueber den Einfluß der Phenylessigsäure auf den Eiweißzerfall, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 225.

genannten „präformierten“ oder „Sulfatschwefelsäure“ wird in der Weise geführt, daß man die letztere aus dem mittels Essigsäure stark angesäuerten Harn mit überschüssigem Chlorbarium vollkommen ausfällt. Nach dem Absitzenlassen und dem Abfiltrieren des Bariumsulfates durch ein mehrfaches Filter wird zum Filtrat Salzsäure gegeben, bis die Flüssigkeit etwa 5 Proz. davon enthält, und gekocht, wobei sich von neuem Bariumsulfat ausscheidet, welches durch die Zersetzung der im Wasser löslichen ätherschwefelsauren Barytsalze entstanden ist. Nach demselben Prinzip geschieht entsprechend die quantitative Bestimmung [1]).

Die Bildung der Schwefelsäure aus dem Proteïnstoffschwefel erfolgt im Tierkörper offenbar stets durch gewisse Zwischenstufen hindurch, die größtenteils noch unbekannt sind. Doch scheint nach bald zu besprechenden Untersuchungen wenigstens ein gewisser Anteil jenes Eiweißschwefels, welcher durch Erwärmen mit Laugen leicht abspaltbar ist (vgl. Teil I, S. 19), intermediär in Cystin:

$$\left(\begin{matrix} & & CH_3 \\ NH_2 & \searrow & | \\ & & C \\ -S & \nearrow & | \\ & & COOH \end{matrix} \right)_2$$

oder noch wahrscheinlicher in das wasserlösliche Cysteïn:

$$\begin{matrix} & & CH_3 \\ NH_2 & \searrow & | \\ & & C \\ HS & \nearrow & | \\ & & COOH \end{matrix}$$

überzugehen, welches dann weiterhin im wesentlichen zu Schwefelsäure verbrannt wird.

Salkowski [2]) betont auf Grund zahlreicher Fütterungsversuche mit künstlich dargestellten Schwefelverbindungen, daß von allen derartigen Stoffen diejenigen verhältnismäßig noch am leichtesten im Organismus zu Schwefelsäure verbrannt werden, bei welchen der mit Sauerstoff verbundene Schwefel zugleich an einem Kohlenstoffatom hängt, von dessen übrigen Affinitäten wenigstens eine durch die Hydroxylgruppe abgesättigt ist $\left(SO - C \equiv^{OH}\right)$. Dies ist z. B. der Fall beim oxäthylsulfosauren (isäthionsauren) Natron [3]):

$$SO_2 \begin{matrix} \diagup C_2H_4 . OH \\ \diagdown ONa \end{matrix} .$$

Wahrscheinlich befindet sich in einer ähnlichen Atomverkettung auch

---

1) Vgl. E. Baumann, Ueber die Bestimmung der Schwefelsäure im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 70, sowie E. Salkowski, Ueber die quantitative Bestimmung der Schwefelsäure und Aetherschwefelsäure im Harn, ebendas., Bd. 10, 1886, S. 346.

2) E. Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 66, 1876, S. 313 sowie „Ueber die Bildung der Schwefelsäure im Organismus“, ebendas., Bd. 137, 1894, S. 381.

3) E. Salkowski, Ueber das Verhalten der Isäthionsäure im Organismus, Pflüger's Arch., Bd. 39, 1886, S. 209.

der festgebundene, offenbar schon oxydierte Anteil des Eiweißschwefels. Aus diesem Atomkomplex dürfte bei der im Organismus erfolgenden Spaltung der Eiweißstoffe ein entsprechend konstituiertes schwefelhaltiges Molekül entstehen, welches dann momentan der vollkommenen Verbrennung zu Schwefelsäure, Kohlensäure und Wasser anheimfällt.

Der sogenannte locker gebundene Proteïnstoffschwefel dagegen ist augenscheinlich in einer weniger leicht verbrennbaren Form, nämlich einerseits an Kohlenstoff und andererseits an Wasserstoff gebunden. Letzteres ergiebt sich aus seinem Verhalten beim Abspalten mit Laugen. Denn wäre dieser leicht eliminierbare Schwefel auch nur teilweise oxydiert, so würde er bei der Operation nicht als Alkalisulfid, sondern vielmehr in einer Schwefelsauerstoffverbindung den Eiweißstoffen entzogen werden. Ein entsprechendes Verhalten des Schwefels liegt nun auch im Cysteïn vor, so daß der oben erwähnten Auffassung nichts im Wege steht, nach welcher in dieser Substanz der leicht abspaltbare Schwefel der Eiweißstoffe bei deren Spaltung im Organismus wenigstens teilweise austritt[1]).

Thatsächlich ist das Cysteïn im Organismus nicht gerade besonders leicht oxydierbar. Giebt man es Hunden ein, so werden davon nur $^2/_3$ zu Schwefelsäure verbrannt, $^1/_3$ dagegen erscheint anscheinend unverändert im Harn und vermehrt den neutralen Harnschwefel[2]). Vom locker gebundenen Proteïnstoffschwefel wird indessen in der Norm ein erheblich größerer Anteil im Organismus verbrannt, als diesem Verhältnis entsprechen würde. Daher ist es nicht unwahrscheinlich, daß aus dem Atomkomplex, welcher den leicht abspaltbaren Schwefel der Eiweißstoffe enthält, intermediär auch noch weitere unoxydierten Schwefel enthaltende Verbindungen außer dem Cysteïn hervorgehen, welche aber weniger schwer verbrennbar sind als dieses.

Die Konstitution, welche derartige Schwefelverbindungen haben müssen, um der tierischen Verbrennung einen möglichst geringen Widerstand zu leisten, dürfte eine ganz ähnliche sein, wie sie bei den oben erwähnten Substanzen angenommen wird, welche oxydierten Schwefel enthalten. Denn es hat sich ergeben, daß auch von den unoxydierten Schwefel besitzenden Verbindungen, deren Schwefel sich also einerseits an Kohlenstoff und andererseits an Wasserstoff kettet, diejenigen am leichtesten oxydiert werden, bei denen das den Schwefel bindende Kohlenstoffatom zugleich mit einer Hydroxylgruppe versehen ist[3]). Eine Substanz, in welcher der Schwefel eine solche Verkettung ($SH-C\equiv^{OH}$) besitzt, ist unter anderen die Thioglykolsäure $CH_2-SH-CO.OH$, welche als Ammoniaksalz verfüttert, in der That glatt in Schwefelsäure übergeführt wird[4]).

Doch ist zu bemerken, daß auch gewisse andere Verbindungen,

---

1) Vgl. hierüber auch F. Suter, Ueber die Bindung des Schwefels im Eiweiß, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 573.

2) E. Goldmann, Ueber das Schicksal des Cysteïns und über die Entstehung der Schwefelsäure im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 269.

3) Vgl. E. Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 137, 1894, S. 384.

4) Vgl. W. J. Smith, Ueber das Verhalten einiger schwefelhaltiger Verbindungen im Stoffwechsel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 463.

bei denen der Schwefel einerseits an Wasserstoff oder an eine diesen vertretende Atomgruppe und andererseits an Kohlenstoff gebunden ist, selbst wenn dieser Kohlenstoff keine Hydroxylgruppe enthält, dennoch leicht und vollkommen im Tierkörper verbrannt werden. Dies gilt besonders für den Karbaminthiolsäure-Aethylester[1]) oder das Thiourethan:

$$CO\begin{matrix}\diagup NH_2 \\ \diagdown S.C_2H_5\end{matrix}$$

welches hier erwähnt werden mag, weil es dem Harnstoff nahe steht. Daß der leicht abspaltbare Eiweißschwefel zum Teil auch in derartigen Verbindungen in den Stoffwechsel übertritt, ist jedenfalls nicht ausgeschlossen.

Oben wurde das Cysteïn als eins der intermediären Stoffwechelprodukte erwähnt, welche den leicht abspaltbaren Schwefel der Eiweißstoffe in sich aufnehmen. Unter Berücksichtigung der Thatsache, daß diese schwefelhaltige Substanz nicht besonders leicht vom Organismus in Schwefelsäure übergeführt wird, kann es nicht auffallend erscheinen, daß geringe Anteile dieser Verbindung mehr oder weniger verändert, aber unverbrannt in den Harn übergehen. Thatsächlich wird regelmäßig ein kleiner Bruchteil des „neutralen Harnschwefels" von einer Substanz repräsentiert, welche zweifellos dem Cysteïn sehr nahe steht[2]). Das Auftreten von Cystin unter pathologischen Verhältnissen im Harn wurde schon erwähnt (vgl. Teil I, S. 223).

Ein anderer Teil des neutralen Schwefels stammt wahrscheinlich von gewissen Körperbestandteilen, welche keine Proteïnstoffe sind, wenn sie auch zweifellos von diesen abstammen. Sie enthalten ihren Schwefel in einer Bindungsform, welche der oxydierenden Energie des Organismus nicht leicht zugänglich ist. Als solche Substanz muß vor allem das Taurin:

$$SO_2\begin{matrix}\diagup C_2H_4.NH_2 \\ \diagdown OH\end{matrix}$$

gelten, welches als Bestandteil der Taurocholsäure (vgl. Teil I, S. 159 u. ff.), wenn auch in geringer Menge, so doch fortwährend der Ausscheidung anheimfällt. Thatsächlich ist das Taurin, wenn es vom Magen aus zur Resorption gelangt, sehr schwer verbrennbar. Es erscheint unter diesen Umständen, wenigstens beim Menschen, größtenteils als neutraler Schwefel in der Form der Taurokarbaminsäure

$$CO\begin{matrix}NH_2 \\ NH-C_2H_4-SO_3H\end{matrix}$$

im Harn[3]). Ob diese Säure wirklich im normalen Urin stets vorhanden ist, hat sich bisher nicht mit Sicherheit ermitteln lassen.

Leitet man die Galle eines Hundes durch eine Fistel nach außen ab, so daß die Taurocholsäure und mit ihr auch das Taurin vom

1) W. J. Smith, Ueber das Verhalten von Karbaminthiolsäure-Aethylester, Pflüger's Arch., Bd. 53, 1893, S. 481.

2) Vergl. E. Goldmann und E. Baumann, Zur Kenntnis der schwefelhaltigen Verbindungen des Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 254.

3) E. Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 58, 1873, S. 461 sowie Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 6, 1873, S. 749.

Stoffwechsel ausgeschlossen werden, so nimmt die Menge des neutralen Schwefels deutlich ab, verschwindet aber niemals vollkommen. Dieser Befund muß als Beweis dafür gelten, daß nicht allein das Taurin, sondern auch andere schwefelhaltige Substanzen an der Bildung des neutralen Schwefels beteiligt sind. Umgekehrt steigt die Menge des letzteren sehr bedeutend — auch beim Menschen bis zu 40 Proz. vom Gesamtschwefel —, wenn unter pathologischen Verhältnissen der Abfluß der Galle in den Darm verhindert wird. Dasselbe läßt sich auch experimentell durch Tierversuche feststellen [1]).

Als regelmäßige Komponenten des neutralen Harnschwefels sind endlich auch Rhodanwasserstoff (CNSH), beziehungsweise dessen Salze bekannt [2]). Diese Verbindungen stammen in ihrer Hauptmenge aus den Speicheldrüsen, deren Sekret regelmäßig Rhodansalze enthält (vgl. Teil I, S. 122). Diese werden aus dem verschluckten Speichel resorbiert und gelangen so in den Harn. Zwar enthält nach neueren Untersuchungen [3]) auch der speichelfreie Magensaft Rhodanwasserstoff, aber in so minimalen Mengen (0,005 g im Liter), daß diese Quantitäten für die Ausscheidung im Harn kaum in Betracht kommen. Leitet man den Speichel vollkommen nach außen ab, so verschwinden auch die Rhodansalze aus dem Urin [4]).

Die quantitative Bestimmung des neutralen Schwefels wird in der Weise vorgenommen, daß man zunächst in ca. 20 ccm Harn die Menge des Gesamtschwefels als Bariumsulfat, nach dem Glühen des abgedampften Urins mit Aetzkali und Salpeter oder Behandlung mit rauchender Salpetersäure [5]) feststellt. Hierauf ermittelt man die Quantität der Schwefelsäure (inkl. Aetherschwefelsäuren) in einem zweiten gleichen Volumen des mit Salzsäure gekochten Harns. Aus der Differenz des gesamten und sauren Schwefels ergiebt sich die Menge des neutralen [5]).

Der specielle Nachweis des Rhodanwasserstoffs ist im Harn nicht, wie im Speichel, mit Eisenchlorid zu führen, weil auch andere Harnbestandteile, wie namentlich ameisen- und essigsaure Salze sowie die Skatolverbindungen hierauf mit Rotfärbung reagieren.

Ebensowenig läßt sich die Gegenwart von Rhodanwasserstoff im Urin beweisen durch den Nachweis des Schwefelwasserstoffs, welchen jeder Harn entwickelt, wenn man ihn mit reinstem Zink und Salz-

1) Vgl. Kunkel, Ueber den Stoffwechsel des Schwefels im Tierkörper, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 344. R. Lépine und G. Guérin, Ueber die Abstammung des schwer verbrennbaren Harnschwefels, Compt. rend., Bd. 97, 1883, S. 1074.

2) Leared, Proc. of the roy. soc. of London, Bd. 16, 1870, S. 18. R. Gscheidlen, Tageblatt der 47. Naturforscher-Vers. zu Breslau, 1874, S. 98 und Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 401. E. Külz, Sitzungsb. d. Ges. z. Beförder. d. ges. Naturw. in Marburg, 1875, S. 76. J. Munk, Virchow's Arch., Bd. 69, 1877, S. 354 und Deutsche medizin. Wochenschr. 1877, No. 46.

3) Vgl. M. Nencki, Ueber das Vorkommen von Sulfocyansäure im Magensafte, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 28, 1895, No. 10, S. 1318.

4) R. Gscheidlen, a. a. O.

5) Vgl. H. Schulz, Pflüger's Arch., Bd. 57, 1894, S. 57, sowie P. Mohr, Ueber Schwefelbestimmung im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 556.

säure versetzt. Denn auch das Cystin und diesem nahe stehende Verbindungen geben unter diesen Umständen Schwefelwasserstoff ab.

Es ist vielmehr der Rhodanwasserstoff zu isolieren, indem man ihn aus dem mit Salpetersäure angesäuerten Harn mit Silbernitrat samt den Chloriden ausfällt. Der ausgewaschene Niederschlag wird durch Schwefelwasserstoff zerlegt und die Flüssigkeit der Destillation unterworfen. Giebt man dann zum Destillat eisenoxydhaltiges Eisenvitriol sowie Kalilauge und erwärmt, so entsteht bei nachfolgendem Ansäuern mit Salzsäure Berliner Blau [1]). Die Menge des im Rhodanwasserstoff enthaltenen Schwefels soll im allgemeinen etwa $^1/_3$ des neutralen Harnschwefels betragen.

Im Harn von Hunden und namentlich von Katzen finden sich regelmäßig neben den besprochenen Schwefelverbindungen in geringer Menge auch die Salze der **Thioschwefelsäure** [2]):

$$SO_2{}^{OH}_{SH}.$$

Beim Menschen sind dieselben unter pathologischen Verhältnissen nur einmal, und zwar von STRÜMPELL [3]) im Urin eines Typhuskranken nachgewiesen worden. Normaler menschlicher Harn dagegen ist völlig frei davon [4]).

Die Bedeutung dieses Vorkommens von unterschwefliger Säure ist durchaus dunkel. Nur muß sie als der Ausdruck einer unvollkommen durchgeführten Oxydation des Eiweißschwefels gelten.

Auch fein verteilter Schwefel, welchen man Hunden in den Magen einführt, und der bis zu 20 Proz. resorbiert wird, erscheint zu einem beträchtlichen Anteil als Thioschwefelsäure im Harn. Im menschlichen Urin dagegen läßt sich bei demselben Versuch zwar eine starke Vermehrung der Schwefelsäure, aber keine Thioschwefelsäure nachweisen [5]). Nur nach der Einnahme von isäthionsaurem Natron (vgl. S. 290) sah SALKOWSKI beim Menschen neben Schwefelsäure auch unterschweflige Säure auftreten [6]).

Demnach liegt es nahe, das Erscheinen der Thioschwefelsäure im Harn auf Unterschiede in der Oxydationsenergie der verschiedenen Tiere gegenüber den Schwefelverbindungen zurückzuführen. Hierfür spricht weiter der Befund, daß Taurin, welches beim Menschen und Hund unverbrannt als Taurokarbaminsäure im Urin zu Tage tritt

---

1) Vgl. J. MUNK, a. a. O. Eine weitere Methode ist von GSCHEIDLEN, a. a. O. angegeben.

2) O. SCHMIEDEBERG, Arch. f. Heilkunde, Bd. 8, 1867, S. 425. G. MEISSNER, Zeitschr. f. ration. Medizin, Bd. 31, 1868, S. 322.

3) A. STRÜMPELL, Arch. f. Heilkunde, Bd. 17, 1876, S. 390.

4) E. SALKOWSKI, Ueber das Verhalten der Isäthionsäure im Organismus und den Nachweis der unterschwefligen Säure im Harn, Pflüger's Arch., Bd. 39, 1886, S. 209. Vgl. auch W. PRESCH, Ueber das Verhalten des Schwefels im Organismus und den Nachweis der unterschwefligen Säure im Menschenharn, Virchow's Arch., Bd. 119, 1890, S. 148.

5) A. HEFFTER, Die Ausscheidung des Schwefels im Harn, Pflüger's Arch., Bd. 39, 1886, S. 476. SALKOWSKI, Berliner klin. Wochenschr., 1888, No. 36. W. PRESCH, a. a. O.

6) E. SALKOWSKI, a. a. O.

(vgl. S. 292), beim Kaninchen oxydiert wird, indem der Schwefel dieser Substanz zum Teil als Schwefelsäure, zum Teil aber auch als unterschweflige Säure zur Ausscheidung gelangt [1]).

Macht man ferner frischen Hundeharn mit Natronlauge alkalisch, so entwickelt sich ein eigentümlicher, penetranter widerlicher Knoblauchgeruch, welcher von einer flüchtigen Schwefelverbindung herrührt, die hier anhangsweise erwähnt werden soll und nach den Untersuchungen von ABEL [2]) mit Aethylsulfid

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} \!\!>\! S$$

identisch ist. Dasselbe wird durch die Einwirkung des Natrons offenbar aus einer bis jetzt noch unbekannten Verbindung — vielleicht aus Thiomilchsäure [3]) — abgespalten. Da sich eine ähnlich reagierende Substanz im Darminhalt nicht vorfindet und ferner die Entwicklung von Aethylsulfid aus dem alkalisierten Harn auch im Hungerzustande der Tiere nicht verschwindet, so muß die fragliche Schwefelverbindung des Urins als ein Produkt des inneren Stoffwechsels betrachtet werden. Beim Hunde dürfte etwa ebenso viel Schwefel in dieser Form als in der Form der Thioschwefelsäure ausgeschieden werden.

Unter pathologischen Verhältnissen ist wiederholt im frisch gelassenen Harn das Auftreten von **Schwefelwasserstoff** bemerkt worden, der sich durch den Geruch, sowie dadurch zu erkennen giebt, daß über ihn gehängtes Bleipapier, besonders beim Durchleiten eines Luftstromes bald geschwärzt wird. Diese Ausscheidung von Schwefelwasserstoff oder „Hydrothionurie“ kann verschiedene Ursachen haben.

In den meisten Fällen bestand eine komplizierte Cystitis und war der trübe gelassene Harn zugleich in alkalischer Harngärung begriffen. Es lag somit nahe, die Schwefelwasserstoffbildung auf die Gegenwart specifischer Fermentorganismen zurückzuführen, welchen die Eigenschaft zukommt, aus gewissen Schwefelverbindungen des Harns Schwefelwasserstoff abzuspalten. Diese Vermutung wird zur Gewißheit durch die Thatsache, daß die Uebertragung einiger Tropfen eines solchen Harns in einen normalen, nicht zu sauren Urin genügt, um auch in letzterem alkalische Gärung neben Schwefelwasserstoffbildung entstehen zu lassen [4]).

Vermutlich kommen als Material für die Entstehung des Schwefelwasserstoffs in erster Linie jene Schwefelverbindungen des Urins in

---

1) E. SALKOWSKI, Virchow's Arch., Bd. 58, 1873, S. 461 sowie Ber. d. Deutschen chem. Ges., Bd. 6, 1873, S. 749.

2) J. ABEL, Ueber das Vorkommen von Aethylsulfid im Hundeharn etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 253 u. ff.

3) Vgl. E. BAUMANN, Ueber die schwefelhaltigen Derivate der Eiweißkörper und deren Beziehungen zu einander, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 584. Nach einer hier entwickelten Hypothese von BAUMANN tritt vielleicht der gesamte neutrale Schwefel des Eiweißmoleküls zunächst als eine geschwefelte Asparaginsäure aus. Dieselbe könnte sehr wohl die Stammsubstanz des Cystins, Cysteïns, der Thiomilchsäure und des Aethylsulfids vorstellen.

4) J. RANKE, Lehrbuch der Physiol., 1881, S. 605.

Betracht, welche den „neutralen Schwefel“ enthalten [1]). Indessen ist es auch keineswegs ausgeschlossen, daß gewisse Bakterien existieren, welche gerade nur aus den Sulfaten des Harns durch deren Reduktion Schwefelwasserstoff bilden [2]). Dies scheint durch die Beobachtung von GOLDMANN [3]) sichergestellt, welcher konstatieren konnte, daß während fünfwöchentlicher Fäulnis eines Hundeharns sich Schwefelwasserstoff lediglich auf Kosten der Sulfate bildete, während die Menge des neutralen Schwefels hierbei gar nicht geändert wurde.

Es sind aus Schwefelwasserstoffharnen verschiedene, teils kugel-, teils stäbchenförmige Fermentorganismen isoliert worden, welche thatsächlich nicht nur verdünnte Harnstofflösungen in Ammoniumkarbonat überführten, sondern auch, in normalen eiweißfreien Harn verbracht, darin zugleich eine Bildung von Schwefelwasserstoff veranlaßten [4]).

Weiterhin sind in seltenen Fällen saure, vollkommen klare und bakterienfreie Harne mit einem Schwefelwasserstoffgehalt beobachtet worden [5]). Hier handelte es sich offenbar um eine Diffusion des Gases in die Blase aus benachbarten Jaucheherden. Wohl immer ist hierbei auch allgemeine Schwefelwasserstoffvergiftung beobachtet worden.

Daß sich endlich beim Durchbruch von zersetztem Eiter oder Kot in die Harnwege, neben anderen Eiweißfäulnisprodukten, auch Schwefelwasserstoff im Urin findet, ist selbstverständlich und hat mit der eigentlichen Hydrothionurie nichts zu thun.

Die in jedem Harn sehr reichlich vorhandene **Phosphorsäure** entstammt im wesentlichen unseren Nahrungsmitteln. Nur ein sehr kleiner Anteil derselben wird im tierischen Organismus durch die Verbrennung von Nukleïnen, Lecithinen und Protagonen gebildet. Dementsprechend haben die Versuche ergeben, daß die Menge der Phosphorsäure im Harn ganz vorwiegend von der Quantität der in der Nahrung vorhandenen resorbierbaren Phosphate abhängig ist [6]). Sie wird bei animaler Kost, welche reichlich Kaliumphosphat enthält, gesteigert und sinkt bei vegetabilischer Nahrung. Dies erklärt sich aus dem Umstande, daß in den Pflanzen die Phosphorsäure fast lediglich als Calciumphosphat vorkommt, welches nur zum allergeringsten Teile zur Resorption gelangt, während die Hauptmenge desselben

---

1) Vergl. F. MÜLLER, Ueber Schwefelwasserstoff im Harn, Berliner klin. Wochenschr., 1887, No. 23, S. 437. E. SALKOWSKI, Ueber die Entwicklung von Schwefelwasserstoff im Harn und das Verhalten des Schwefels im Organismus, Berliner klin. Wochenschr., 1888, No. 36, S. 723.

2) Vergl. E. SALKOWSKI, a. a. O.

3) E. GOLDMANN, Ueber das Schicksal des Cysteïns etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 272.

4) Vergl. F. MÜLLER, a. a. O. TH. ROSENHEIM und H. GUTZMANN, Zur klinischen Würdigung und Genese der Schwefelwasserstoffausscheidung im Urin, Deutsche medizin. Wochenschr., 1888, No. 10. Vgl. auch HOLSCHEWNIKOFF, Fortschritte der Mediz., 1889, S. 207.

5) Vgl. SENATOR, Berliner klin. Wochenschr., 1868, No. 24. EMMINGHAUS, ebendas., 1872, No. 40. BONEKO, Inaug.-Diss., Jena 1887.

6) Vergl. SCHETELING, Ueber Herstammung und Ausscheidung des Kalks im gesunden und kranken Organismus, Virchow's Arch., Bd. 82, 1880, S. 437.

ungelöst bleibt und daher mit dem Kot ausgeschieden wird [1]). Deshalb ist auch der Harn der Pflanzenfresser verhältnismäßig arm an Phosphorsäure. Dagegen findet man im normalen 24-stündigen Harn des Menschen 1—8 g Phosphorsäure, im Mittel etwa 3,5 g. Außerdem kommen Phosphate regelmäßig auch gegen das Darmlumen zur Ausscheidung [2]).

Irgendwelche nachweisbare Beziehungen zwischen den im Urin ausgeschiedenen sehr wechselnden Phosphorsäuremengen und dem normalen oder pathologischen Stoffwechsel scheinen nicht zu existieren [3]), wiewohl dies wiederholt behauptet worden ist [4]).

Die Phosphorsäure ist im Harn ganz vorwiegend als Monocalciumphosphat und Magnesiumphosphat vorhanden, ein anderer Teil dagegen findet sich an Alkalien gebunden. Dies ergiebt sich aus der Thatsache, daß nach dem Alkalisieren des Harns mit Ammoniak und dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Niederschlages der Erdphosphate noch reichlich Phosphorsäure im ammoniakalischen Filtrat vorhanden ist, welche erst beim Zusatz von Magnesiamixtur ausfällt. Weiter ist über die Bindungsverhältnisse der Phosphorsäure noch zu bemerken, daß jeder saure menschliche Harn neben einfach- und zweifach sauren Phosphaten auch regelmäßig neutrale phosphorsaure Salze gelöst enthält [5]).

Neben der dreibasischen Phosphorsäure sind im Urin noch minimale Mengen von Glycerinphosphorsäure [6]) vorhanden. Ferner isolierte

---

1) Riesell, Ueber die Phosphorsäureausscheidung im Harn bei Einnahme von kohlensaurem Kalk, Hoppe-Seyler's mediz.-chem. Untersuch. III, 1868, S. 319. E. Lehmann, Zur Wirkung des kohlensauren Kalks und der kohlensauren Magnesia, Berliner klinische Wochenschr., 1882, S. 320. Tereg und Arnold, Pflüger's Arch., Bd. 32, 1883, S. 122. Schetelig, a. a. O. von Noorden, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 17, 1890, S. 525.

2) F. Müller, Ueber den normalen Kot des Fleischfressers, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 336.

3) Vgl. C. Voit in Hermann's Handbuch der Physiol., Bd. 6, 1881, I, S. 79—81. Feder, Zeitschr. f. Biol., Bd. 17, 1881, S. 548, sowie besonders G. Politis, Ueber das Verhältnis der Phosphorsäure zum Stickstoff im Harn bei Fütterung mit Gehirnsubstanz, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 212.

4) Vgl. besonders: Zülzer, Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure im Urin bei fieberhaften Krankheiten, Charité-Annalen, 1874, S. 673 sowie Virchow's Arch., Bd. 66, 1875, S. 287. Eine große Reihe anderer Autoren, welche mit Zülzer eine relative Vermehrung oder Verminderung der Phosphorsäure bei den verschiedenen Krankheiten behaupten, finden sich citiert bei Thomas in Neubauer u. Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 260—267. Vgl. ferner Leo Liebermann, Ueber den Phosphorsäuregehalt des Pferdeharns unter physiologischen u. pathologischen Verhältnissen, Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891, S. 57. R. Kolisch u. K. v. Stejskal behaupten eine Vermehrung der Phosphorsäure bei Pseudoleukämie. Vgl. „Ueber die durch Blutzerfall bedingten Veränderungen des Harns", Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 27, 1895, Heft 5 u. 6.

5) A. Ott, Ueber einige die Phosphate des Harns betreffende Verhältnisse, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 1—5.

6) Siehe unten.

man nach einem Vorschlage von HAMMARSTEN eine konzentrierte Silbernitratlösung von etwa 12 Proz. vorrätig. Wird von derselben ein Tropfen in normalen, mit Salpetersäure stark angesäuerten Urin fallen gelassen, so bildet sich ein kompaktes, käsiges Klümpchen von Chlorsilber, welches zu Boden fällt, während die darüber stehende Flüssigkeit fast klar bleibt. In abnorm kochsalzarmen Harnen dagegen erhält man bei demselben Verfahren eine viel weniger kohärente Fällung, bis endlich der Harn bei sehr geringem Chlorgehalt nur milchig getrübt wird.

Quantitative Chlorbestimmungen im Harn wurden früher sehr häufig ausgeführt, um für die LIEBIG'sche Stickstoffbestimmung die Kochsalzkorrektur (vgl. S. 242) anstellen zu können. Da indessen diese Methode der Stickstoffbestimmung jetzt kaum noch Verwendung findet, hat auch die Chlorbestimmung im Harn ihre praktische Bedeutung verloren.

Soll dieselbe dennoch ausgeführt werden, so bedient man sich zweckmäßig der VOLHARD'schen Methode [1]), nach welcher zunächst das gesamte Chlor aus einer abgemessenen und dann mit Salpetersäure stark angesäuerten Harnportion mittels überschüssiger titrierter Silbernitratlösung ausgefällt wird. Hierauf filtriert man genau die Hälfte der sauren Flüssigkeit ab und bestimmt in derselben das Silbernitrat durch Zurücktitrieren mit einer Rhodanammoniumlösung, welche denselben Wirkungswert wie die Silberlösung besitzt, wobei man als Indikator chlorfreies Eisensulfat benutzt. Aus den erhaltenen Werten läßt sich der Chlorgehalt des Harns leicht berechnen.

Kohlensäure enthält jeder normale saure Harn. Die Menge des Gases beträgt im Liter etwa 40—50 ccm [2]), und zwar ist die Kohlensäure größtenteils absorbiert und läßt sich daher durch einen Luftstrom austreiben, nur geringe Quantitäten des Gases mögen auch als saure Karbonate vorhanden sein. Nach dem Genuß großer Flüssigkeitsmengen sinkt die Kohlensäuremenge des Urins ganz auffallend und erreicht dann sehr geringe Werte.

Je mehr die Reaktion eines Harns durch die Zunahme der fixen Alkalien sich der Neutralität nähert und dann alkalisch wird, um so mehr scheint auch sein Gehalt an Kohlensäure zuzunehmen, indem sich speciell die Quantität der sauren Karbonate vermehrt. So enthalten deutlich alkalische Urine etwa 100 ccm Kohlensäure im Liter, die sich kaum zur Hälfte direkt durch einen Luftstrom in Barytwasser übertreiben läßt, während der Rest aus dem Harn nur nach dem Zusatz einer Säure entweicht.

Eine viel stärkere Zunahme der Kohlensäure des Urins beobachtet man natürlich nach der absichtlichen Einnahme von Natriumbikarbonat oder von pflanzensauren Alkalien. Aus demselben Grunde finden sich auch im Pflanzenfresserharn oft enorme Mengen von kohlensauren Salzen, sowohl lösliche kohlensaure Alkalien, als auch unlös-

1) VOLHARD, Annal. der Chem. und Pharm., Bd. 190, 1877, S. 1. Diese Methode ist ausführlich beschrieben bei E. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 285. Eine andere direkte Chlorbestimmung im Harn hat neuerdings E. BÖDTKER vorgeschlagen. Vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 193.

2) Vgl. C. WURSTER und A. SCHMIDT, Ueber den Kohlensäuregehalt des menschlichen Harns, Physiol. Centralbl., Bd. 1, 1887, S. 421—452.

liche alkalische Erdkarbonate, so daß beim Zusatz einer Säure zu Pferde- oder Rinderharn oft durch die entweichende Kohlensäure eine ungemein starke Schaumbildung hervorgerufen wird.

Endlich wird eine deutliche Vermehrung der einfach absorbierten Kohlensäure im Harn von Fiebernden behauptet [1]).

Aus der pflanzlichen Nahrung können Spuren von löslichen Verbindungen der **Kieselsäure** und **Flußsäure** in den Urin gelangen, deren Vorkommen in der Harnasche übrigens wohl mehr vermutet, als sicher nachgewiesen ist [2]).

Dagegen kommen zweifellos in fast allen menschlichen Urinen geringe Menge von **salpetersauren Salzen** vor [3]), die gleichfalls lediglich mit vegetabilischen Speisen in den Organismus eingeführt werden. Denn die Salpetersäure verschwindet stets vollkommen aus dem Urin nach der einseitigen Ernährung mit nitratfreien Lebensmitteln, wie Milch, Weißbrot und Fleisch, sowie im Hunger [4]).

Die mit dem Harn ausgeschiedenen Nitrate werden bei längerem Stehen durch die reduzierende Wirkung gewisser Bakterien in salpetrigsaure Salze übergeführt. Letztere kommen im frischen Harn nie vor, sind dann aber nach begonnener Harngärung eine Zeitlang nachweisbar, um endlich mit fortschreitender Fäulnis infolge einer weiteren Reduktion wieder zu verschwinden [5]).

Zum Nachweis der Salpetersäure kann man nach der Methode von Weyl [6]) etwa 200 ccm Harn mit 30—40 ccm konzentrierter reiner Schwefelsäure oder Salzsäure auf dem Sandbade destillieren. Hierbei geht die vorhandene Salpetersäure durch die Einwirkung reduzierender Harnbestandteile in salpetrige Säure über, welche in verdünnter Natronlauge aufgefangen wird. Das Destillat giebt infolgedessen Blaufärbung mit angesäuertem Jodkaliumstärkekleister, eine Gelbfärbung mit Metaphenylendiamin und endlich eine schöne Rotfärbung nach dem Uebersättigen mit verdünnter Schwefelsäure und Sulfanilsäure, wenn man dieser sauren Mischung nach etwa 10 Minuten noch eine Lösung von salzsaurem Naphtylamin hinzufügt.

Soll die Gegenwart von salpetriger Säure in einem faulenden Urin konstatiert werden, so fügt man von demselben kleine Mengen zu einer sehr verdünnten, mit Schwefelsäure angesäuerten Jodkaliumstärkelösung. Doch ist die Reaktion bei weitem nicht so scharf wie in einer wäßrigen Nitritlösung [7]).

---

1) J. Planer, Zeitschr. der Gesellschaft der Aerzte in Wien, 1859, S. 465. Ewald, Arch. f. Anat. und Physiol., 1873, S. 1.

2) Berzelius, Ueberblick über die Zusammensetzung der tierischen Flüssigkeiten, aus dem Englischen von Schweigger, Nürnberg 1814.

3) Bence Jones, Philosoph. Transact., 1851, S. 499. E Wulffius, Ueber den Nachweis von Salpetersäure im Harn, Inaug. Diss., Dorpat 1861. Schönbein, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 92, 1864, S. 152.

4) F. Röhmann, Ueber die Ausscheidung von Salpetersäure und salpetriger Säure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 237.

5) Vgl. Röhmann, a. a. O.

6) Vgl. Th. Weyl, Ueber die Nitrate des Tier- und Pflanzenkörpers, Virchow's Arch., Bd. 96, 1884, S. 467. Zur quantitativen Bestimmung der Nitrate des Harns dient die von F. Schulze angegebene Methode. Vgl. hierüber F. Röhmann, a. a. O.

7) Schönbein, sowie Röhmann, a. a. O. S. 241.

Hier mag auch das Wasserstoffsuperoxyd Erwähnung finden, welches manche Reaktionen mit der salpetrigen Säure teilt. Jeder Harn scheint Wasserstoffsuperoxyd, wenn auch in wechselnder Menge, zu enthalten [1]), ohne daß über die Bedeutung dieser Substanz auch nur Vermutungen ausgesprochen wären. Sobald sich infolge beginnender Fäulnis Nitrite in einem Urin bilden, verschwindet das Wasserstoffsuperoxyd.

Von basischen Stoffen finden sich im Harn: Kali, Natron, Kalk und Magnesia, während die Spuren von Eisenoxyd, welche die Harnasche regelmäßig enthält, auf gewisse eisenhaltige organische Verbindungen des Urins zurückzuführen sind (vgl. Teil I, S. 172).

Die **Alkalien** sind im menschlichen Urin in demselben Verhältnis vertreten wie in der gemischten Nahrung des Menschen, so daß fast doppelt so viel Natron (4—6 g pro die) als Kali zur Ausscheidung kommt [2]). Je mehr die Kost vorwiegend aus Fleisch besteht, um so mehr nähern sich die Werte für Kali denjenigen für Natron [3]). Viel Kali enthalten auch die Gemüse und Kartoffeln, während die tierischen Säfte die natronreichsten Nahrungsmittel vorstellen [4]).

Wird keine Nahrung aufgenommen, so kehrt sich das normale Verhältnis der beiden Alkalien im Harn um [5]), weil die Kochsalzausscheidung unter diesen Umständen, wie oben erörtert wurde, sistiert wird, während dagegen die kaliumphosphatreichen Gewebe des Organismus fortwährend weiter zerfallen.

Diese Erscheinung ist natürlich noch ausgeprägter im Fieber [6]), wo bei darniederliegender Nahrungsaufnahme ein gesteigerter Eiweißzerfall stattfindet. Kommt es dagegen zur Rekonvalescenz, so übersteigt wohl infolge gesteigerter Nahrungsaufnahme und vielleicht aus anderen, noch nicht aufgeklärten Gründen (vgl. S. 299) die Ausscheidung des Natrons diejenige des Kalis in noch weit höherem Grade als beim Gesunden [7]).

Von den mit der Nahrung in den Körper eingeführten **Kalksalzen** wird das in neutralen und alkalischen Flüssigkeiten unlösliche Tricalciumphosphat nur zum geringsten Teile und nur insoweit resorbiert, als es durch den Magensaft in saures Calciumphosphat übergeführt wird. Aber auch von diesem und den übrigen in Wasser

---

1) Schönbein, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 92, 1864, S. 168. Ueber den Nachweis des Wasserstoffsuperoxyds, vgl. Hoppe-Seyler und Thierfelder, Handbuch der physiologisch-chemischen Analyse, 1893, S. 340, sowie Neubauer-Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 26.

2) Vgl. E. Salkowski, Untersuchungen über die Ausscheidung der Alkalisalze, Virch. Arch., Bd. 53, 1871, S. 215.

3) Vgl. Bunge, Lehrbuch der physiol. Chemie 1894, S. 327.

4) Vgl. die Tabelle bei Bunge, a. a. O. S. 115.

5) Vgl. namentlich den Bericht über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuchs bei J. Munk, Berliner klinische Wochenschr. 1887, S. 432.

6) Vgl. E. Salkowski, a. a. O. S. 221. Zülzer, Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1877, Nr. 42 und 43. Röhmann, Ueber Ausscheidung der Chloride im Fieber, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 1, 1879, S. 513.

7) E. Salkowski, Ueber die Ausscheidung der Alkalisalze in der Rekonvalescenz, Virchow's Arch., Bd. 88, 1881, S. 391.

löslichen Kalksalzen, welche thatsächlich zur Aufsaugung gelangen, erscheint meist nur ein kleiner Bruchteil im Harn. Die bei weitem größte Quantität der löslichen und resorbierten Kalksalze beschreibt vielmehr einen intermediären Kreislauf und kommt in den tieferen Darmpartien durch die hier liegenden Drüsen der Schleimhaut gegen den Verdauungskanal in wechselnden Mengen wieder zur Ausscheidung [1]), und zwar teilweise in der Form von phosphosaurem Kalk. Dasselbe beobachtet man auch bei subkutaner Einverleibung von löslichen Kalksalzen [2]). Es geben somit die Kalkmengen des Harns keineswegs einen Maßstab für die Resorptionsverhältnisse dieser Base. Dennoch kann man aus leicht erklärlichen Gründen die Kalkmenge des Urins erheblich steigern durch Eingeben leicht löslicher Kalkverbindungen [3]), noch einfacher durch Zugeben von verdünnter Salzsäure zur Nahrung [4]), aber auch deutlich durch reichliches Wassertrinken [5]), während umgekehrt beim Zusatz von phosphorsaurem Natron zu den Speisen ein sehr bedeutendes Absinken der Kalkausscheidung zu beobachten ist [6]).

Es existieren Angaben, welche eine Beschränkung der Kalkausscheidung durch die Nieren im Fieber und ein Absinken, beziehungsweise ein Ansteigen derselben bei verschiedenen anderen pathologischen Zuständen behaupten [7]). Indessen ist bei diesen Befunden auf die darniederliegende Nahrungsaufnahme Rücksicht zu nehmen, sowie zu bedenken, daß auch beim Gesunden das Verhältnis des im Harn vorhandenen zu dem im Kot ausgeschiedenen Kalke ein wechselndes ist, welches nicht nur von der Beschaffenheit der Nahrung und der damit verbundenen Reaktion des Harns [8]), sondern selbst in hohem

1) Vgl. Heiss, Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, 1876, S. 165. Perl, Ueber die Resorption der Kalksalze, Virchow's Arch., Bd. 74, 1878, S. 65. J. Bertram, Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure bei den Pflanzenfressern, Zeitschr. f. Biol., Bd. 14, 1878, S. 336. Tereg und Arnold, Das Verhalten der Kalkphosphate im Organismus des Fleischfressers, Pflüger's Arch., Bd. 32, 1883, S. 122. J. Forster, Beiträge zur Kenntnis der Kalkresorption im Tierkörper, Arch. f. Hygiene, Bd. 2, 1884, S. 385. J. Bijl, Inaug.-Diss. Heidelberg 1884. Fritz Voit, Beiträge zur Frage der Sekretion und Resorption im Dünndarm, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1892, S. 387—397.

2) Vgl. Tereg und Arnold, a. a. O., sowie G. Rüdel, Ueber die Resorption und Ausscheidung des Kalkes, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 33, 1894, S. 87.

3) Vgl. Perl, Ueber die Resorption der Kalksalze, Virchow's Arch., Bd. 74, 1878, S. 65. G. Rüdel, Ueber die Resorption und Ausscheidung des Kalkes, Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 33, 1894, S. 81 und 82, sowie J. Rey, ebendas., Bd. 35, 1895, S. 295.

4) Scheteling, Ueber die Herstammung und Ausscheidung des Kalkes im gesunden und kranken Organismus, Virchow's Arch., Bd. 82, 1880, S. 437. G. Rüdel, a. a. O. S. 85 und 86.

5) Scheteling, a. a. O.

6) G. Rüdel, a. a. O. S. 83.

7) Vgl. besonders Beneke, Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1874, S. 355. Senator, Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1877, S. 389. Zülzer, Harnanalyse, 1880, S. 127.

8) Vgl. Scheteling, a. a. O. Ueber die geringe Kalkausscheidung

Maße davon abhängt, ob das betreffende Individuum in der Ruhe verharrt oder sich mehr oder weniger bewegt. In letzterem Falle kann die Kalkausscheidung im Harn bis auf den halben Wert des Ruhezustandes herabsinken [1]). Auch die angeblich nachweisbare Verminderung der Kalkausscheidung bei Schwangeren [2]), sowie andererseits die Vermehrung derselben im Hungerzustande [3]) verdienen aus denselben Gründen berechtigtes Mißtrauen.

In den meisten Fällen kann man sich vorstellen, daß der im sauren Harn vorhandene Kalk in seiner ganzen Menge an Phosphorsäure gebunden ist, und zwar handelt es sich offenbar um das in Wasser lösliche Monocalciumphosphat. In weniger sauren Urinen muß indessen daneben wohl auch mehr oder weniger Dicalciumphosphat vorhanden sein, welches zwar in reinem Wasser sehr schwer löslich ist, aber nach den Befunden von OTT [4]) von Flüssigkeiten aufgenommen wird, welche gleichzeitig Monoalkaliphosphat und Chlornatrium enthalten. Kocht man eine derartige schwach sauer reagierende Mischung, so scheidet sich unlösliches neutrales Calciumphosphat aus, offenbar unter Abspaltung von Phosphorsäure. Dieselbe Bildung eines unlöslichen Calciumphosphatniederschlages beobachtet man häufig auch beim Sieden schwach saurer Harne oder solcher Urine, denen man durch vorsichtigen Zusatz von Natronlauge eine schwach saure Reaktion verliehen hat. Daß für diese Erscheinung der Calciumphosphatausscheidung in manchen Fällen die von OTT gegebene Erklärung zutrifft, ist wohl sicher. Häufig scheint indessen auch ein reichlicher Gehalt des Harns an Kohlensäure hierfür verantwortlich zu sein, welche das Calciumphosphat in Lösung hält, um es beim Sieden der Flüssigkeit ausfallen zu lassen. Zu Gunsten dieser Annahme würde die Thatsache sprechen, daß oft der vorher schwach saure Urin nach dem Kochen und der Sedimentbildung deutlich alkalisch reagiert. Die Löslichkeit des neutralen Calciumphosphats in Kohlensäure ist übrigens leicht zu demonstrieren, wenn man in eine Flasche mit künstlichem Selterswasser fein gepulverten phosphorsauren Kalk giebt und das Gefäß wieder schließt. Filtriert man nach einigen Tagen die Flüssigkeit, so mischt sie sich in allen Verhältnissen mit saurem Harn, ohne daß eine Trübung entsteht. Kocht man aber die Lösung, so bildet sich ein Niederschlag von Calciumphosphat.

Einige Male hat man ein reichliches Sediment von Gypskrystallen in der Form büschelförmig vereinigter Prismen nach kurzem Stehen saurer Harne wahrgenommen, woraus sich schließen läßt, daß unter

---

im Harn bei Pflanzenfressern vgl. HENNEBERG, Beiträge zur rationellen Fütterung der Wiederkäuer, 1870, S. 230. STOHMANN, Biologische Studien, 1. Heft, 1873, S. 150. J. BERTRAM, Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure bei den Pflanzenfressern, Zeitschr. f. Biol., Bd. 14, 1878, S. 336.

1) G. HOPPE-SEYLER, Ueber die Ausscheidung der Kalksalze im Urin, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zu Ruhe und Bewegung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 161. Hier finden sich zahlreiche Litteraturangaben.

2) DONNÉ, Gaz. méd. de Paris, 1841, Nr. 22. SENATOR, a. a. O. S. 401.

3) J. MUNK, Berliner klin. Wochenschr., 1887, Nr. 24, S. 432.

4) A. OTT, Ueber einige die Phosphate des Harns betreffende Verhältnisse, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 5—10.

Umständen der Kalk auch vorwiegend an Schwefelsäure gebunden sein kann. Da die absolute Menge der Schwefelsäure keineswegs gesteigert war, läßt sich diese Erscheinung nur auf eine verminderte Ausscheidung der Alkalien zurückzuführen, so daß dieselben zur Sättigung der Schwefelsäure nicht hinreichten [1]).

Im allgemeinen findet man im 24-stündigen menschlichen Urin etwa 0,2—0,4 g Calciumoxyd [2]).

An **Magnesia** enthält der menschliche Harn im allgemeinen mehr, sogar doppelt so viel als an Kalk [3]). Dies beruht vielleicht zum Teil auf der nicht vollkommenen Unlöslichkeit der phosphorsauren Magnesia selbst in neutralen Flüssigkeiten. Ferner aber enthalten auch die meisten unserer Nahrungsmittel, mit Ausnahme der Milch und der Eier, sehr erheblich mehr Magnesia als Kalk [4]). Die Magnesia der Nahrung wird offenbar nur zum Teil resorbiert, scheint dann aber gegenüber dem Kalk in einem verhältnismäßig höherem Prozentsatz in der Form von saurem Magnesiumphosphat durch die Nieren eliminiert zu werden [5]).

Im Hungerzustande fand Munk [6]) im Harn etwa doppelt so viel Kalk als Magnesia, so daß unter diesen Umständen sich das normale Verhältnis zwischen den beiden alkalischen Erden umzukehren scheint. Dieser Befund wird aus der fehlenden Zufuhr von überschüssigen Magnesiumsalzen leicht verständlich.

Schließlich soll aber auch erwähnt werden, daß nach Analysen von Bunge [7]) trotz der Ernährung mit den magnesiumreichsten und kalkärmsten Nahrungsmitteln, nämlich Fleisch und Brot, auch Harne gefunden wurden, die im Gegensatz zu den obigen Angaben erheblich weniger Magnesia als Kalk enthielten.

Während sich die Bestimmung des Natrons und Kalis im Harn nur nach dem Veraschen des eingedampften Urins bewerkstelligen läßt, kann man den Kalk und die Magnesia sowohl in der Asche, als auch direkt aus dem Harn als Calciumoxalat, beziehungsweise Magnesiumammoniumphosphat quantitativ ausfällen.

Das unter krankhaften Verhältnissen häufig zu beobachtende Auftreten von **Traubenzucker** im Urin [8]) muß etwas eingehender besprochen werden. Denn seit den Tagen Cl. Bernard's [9]) hat diese

1) Valentiner, Centralbl. f. d. medizin. Wissensch., 1863, S. 913. Fürbringer, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 20, S. 521.

2) Vgl. Soborow, Ueber die Kalkausscheidung im Harn, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1872, Nr. 39, S. 609. Schetelig, Virchow's Arch., Bd. 82, 1880, S. 437. Senator, Charité-Annal., 1882, S. 397.

3) Vgl. Neubauer, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 67, 1855, S. 65.

4) Vgl. die Tabelle bei Bunge, Lehrbuch d. physiol. Chem., 1894, S. 100.

5) Vgl. Heiss, Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, 1876, S. 165.

6) J. Munk, Berliner klin. Wochenschr., 1887, S. 432 sowie „Zur Kenntnis des Stoffverbrauchs beim hungernden Hunde", Pflüger's Arch., Bd. 58, 1894, S. 335.

7) Bunge, a. a. O. S. 327.

8) Zucker wurde schon 1674 von Thomas Willis im Urin vermutet.

9) Die Anschauungen Cl. Bernard's über diesen Gegenstand finden

Erscheinung das Interesse der Physiologen kaum weniger in Anspruch genommen, als dasjenige der Pathologen. Und in der That würden mit der Erkenntnis aller Ursachen dieses pathologischen Symptoms zugleich manche normale Vorgänge im Organismus unserem Verständnis erheblich näher gerückt werden, als dies bisher der Fall ist. Dementsprechend hat denn auch die Litteratur über diesen Gegenstand einen enormen Umfang erreicht, ohne daß wir indessen über die Frage der Glykosurie in allen ihren wechselnden Formen einen befriedigenden Aufschluß besäßen.

Traubenzucker findet sich, wie jetzt zweifellos feststeht, spurweise in jedem normalen Harn [1]). Denn aus 5—6 Liter Urin gesunder Männer wurde durch die Fällung mittels Bleisalzen und Ammoniaks (vgl. Teil I, S. 52) mit nachfolgender Zersetzung des Niederschlages durch Schwefelwasserstoff Traubenzucker isoliert und letzterer in der Lösung durch Phenylhydrazin, die Rechtsdrehung, die Gärung mit Hefe und durch die Reduktion von alkalischer Kupfer- und Wismutlösung mit Sicherheit nachgewiesen, wiewohl direkt in den betreffenden Urinen die gebräuchlichen Zuckerreaktionen versagten [2]).

Dagegen entsteht eine unmittelbar nachweisbar deutliche Glykosurie auch bei völlig gesunden Menschen und Tieren, wie schon Teil I, S. 261 ausgeführt wurde, nach überreichlichem Genuß von Zuckerlösungen. Diese „alimentäre Zuckerausscheidung" haben wir mit Rücksicht auf die GINSBERG'schen Befunde (vgl. Teil I, S. 241 u. 262) in der Weise erklärt, daß unter diesen Umständen die Zuckerlösungen teilweise ihren normalen Resorptionsweg durch die Blutkapillaren der Darmwand verfehlen, in die Lymphbahnen gedrängt werden und so, ohne die Leber zu passieren, in abnormer Menge ins Blut gelangen, weshalb sie der Ausscheidung durch die Nieren anheimfallen. Nach meiner Erfahrung ist die Neigung zu dieser alimentären Glykosurie individuell sehr verschieden und in einzelnen Fällen sehr stark ausgeprägt. Es giebt gesunde Personen, die nach beliebigem Brot- oder Kartoffelgenuß zu keiner Tageszeit direkt nachweisbare Zuckermengen zur Ausscheidung bringen, während in ihrem Harn oft

---

sich in den „Vorlesungen über Diabetes", Paris 1877 (übersetzt von C. POSNER, Berlin 1878).

1) BRÜCKE, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 29, 1858, S. 346. Recht erhebliche Zuckermengen finden sich dagegen regelmäßig im embryonalen Harn, namentlich in den späteren Stadien des Fötallebens. Diese Erscheinung ist noch keineswegs aufgeklärt. Vgl. hierüber CL. BERNARD, Compt. rend., Bd. 48, 1859 sowie „Vorlesungen über Diabetes", deutsch von POSNER, 1878, S. 320. MORIGGIA, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1875, S. 154.

2) Vgl. MORITZ, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46, 1890, S 252—258. Hier findet sich auch die ältere Litteratur vollständig angeführt. Eine andere Isolierungsmethode des Traubenzuckers aus normalem Harn ist die von BAUMANN vorgeschlagene Fällung mittels Benzoylchlorids und die nachfolgende Verseifung des Glykosobenzoats mittels Natriumäthylats. Vgl. hierüber E. BAUMANN, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 19, 1886, No. 18, S. 3218, ferner WEDENSKI, Zur Kenntnis der Kohlehydrate im normalen Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 122. K. BAISCH, ebendas., Bd. 18, 1894, S. 193 sowie Bd. 19, 1895, S. 348—357.

sämtliche Zuckerreaktionen, namentlich auch die Gärungsprobe, sehr deutlich eintreten, wenn sie zum Frühstück oder Mittagstisch auch nur $^1/_2$—1 Liter Exportbier zu sich nehmen. Aehnliche Beobachtungen haben KRATSCHMER und MORITZ [1]) mitgeteilt. Letzterer vermochte nach reichlichen Soupers mit Gefrorenem und Champagner bei etwa der Hälfte von völlig gesunden Teilnehmern 0,1—0,3 Proz. Traubenzucker im Harn nachzuweisen. Auch NYLANDER [2]) giebt bereits an, daß von 100 darauf untersuchten Personen nicht weniger als 14 direkt nachweisbare Zuckermengen in ihrem Harn aufwiesen.

Dieser alimentären Glykosurie steht die pathologische Zuckerausscheidung gegenüber, bei welcher abnorme Mengen von Glykose auch dann im Harn gefunden werden, wenn Zucker als solcher in der Nahrung völlig ausgeschlossen ist. Denn selbst nach überreichlichem Genuß von Stärke tritt bei gesunden Menschen und Tieren niemals Glykosurie auf [3]), vielmehr gelangt das überschüssige Kohlehydrat unverdaut mit dem Kot zur Ausscheidung [4]).

Die Wahl der Zuckerproben (vgl. Teil I, S. 54) für den Nachweis einer abnormen Glykosurie richtet sich nach den äußeren Umständen. Kann in dem gesetzten Falle nur eine einzelne Harnportion untersucht werden, und sind die Ernährungsverhältnisse des betreffenden Individuums unbekannt, wie z. B. nach einer Gehirnerschütterung, so muß außer den Reduktionsproben noch die Gärungsprobe angestellt werden, weil sie von allen bekannten Stoffen nur den eigentlichen Zuckern zukommt, während die bequemeren Reduktionsproben bei der Gegenwart von mancherlei heterogenen Substanzen, namentlich von Arzneistoffen, positiv ausfallen können, ohne daß Zucker in abnormer Menge sich vorfindet.

Dagegen kann die Gärungsprobe entbehrt werden, falls es sich nicht um die Feststellung einer akuten traumatischen Glykosurie handelt, vielmehr die Ernährungsverhältnisse des Patienten längere Zeit kontrolliert werden können. Verhält sich z. B. der Morgenharn eines Individuums, welches am Abend vorher keine Kohlehydrate genossen hat, gegen die Reduktionsproben durchaus negativ, während nach einem Frühstück von 100 g Weißbrot bei Ausschluß jeder Medikation die nächsten Harnportionen gegen alkalische Kupfer- und Wismutlösung deutlich reduzierende Eigenschaft zeigen, so müssen letztere ohne weiteres auf die Gegenwart von abnormen Traubenzuckermengen bezogen werden.

Zum Nachweis des Traubenzuckers mit Hilfe der Hefegärung [5]) werden jetzt allgemein die käuflichen, aus Glas gefertigten Gärungsröhrchen verwendet. Man füllt einen derartigen Apparat mit dem zu untersuchenden, vorher in einer Eprouvette mit etwas Hefe zu einer Emulsion durchgeschüttelten Harn in der Weise, daß der lange Schenkel des U-förmigen Rohres damit völlig angefüllt ist.

---

1) KRATSCHMER, Zur Frage der Glykosurie, Mediz. Centralbl., 1886, S. 257, sowie MORITZ, a. a. O. S. 269—271.

2) NYLANDER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1883, S. 181.

3) Vgl. WORM-MÜLLER, Pflüger's Arch., Bd. 34, 1884, S. 576. K. MIURA, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 14, 1896, S. 284.

4) F. HOFMEISTER, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 26, 1890, S. 355.

5) Diese Methode wurde schon 1791 von PETER FRANK vorgeschlagen.

Hält man hierauf den Apparat während 18—20 Stunden auf einer Temperatur von 25—30° C, so beginnt die Gärung, und die hierbei entwickelte Kohlensäure sammelt sich in der Kuppe des Glasrohres an, während die Flüssigkeit allmählich in den birnenförmig erweiterten Raum des kurzen Schenkels hinuntergedrückt wird. Zum Nachweis der Kohlensäure kann man endlich den offenen Schenkel des Gläschens bis zum Rande mit Kalilauge füllen und mit dem Daumen verschließen. Beim Umschütteln verschwindet die Gasblase, falls dieselbe aus Kohlensäure besteht, und der Finger wird mehr oder weniger fest angesaugt.

Durch diese Gärungsprobe lassen sich noch 0,05 g Traubenzucker durch eine entstehende große Gasblase unzweifelhaft im Harn nachweisen [1]). Dennoch bedarf es zur völligen Sicherstellung des Resultates einiger Vorsichtsmaßregeln. Denn auch normaler Harn entwickelt, mit Hefe versetzt, in der Wärme eine geringe Menge Kohlensäure, welche zum Teil im Urin gelöst war, dann aber auch durch die Vergärung der regelmäßig im Harn vorhandenen Zuckerspuren und besonders durch die sogenannte Selbstgärung der Hefe entsteht. Letztere erklärt sich wahrscheinlich aus dem Umstande, daß fortwährend minimale Mengen der aus Cellulose bestehenden Hefemembran in vergärenden Traubenzucker übergeführt werden. Es bedarf dabei immer eines Kontrollversuches mit normalem Harn, welcher mit demselben Quantum Hefe versetzt wird wie im Hauptversuch. Die Gasentwickelung in dem letzteren muß jedenfalls bei Gegenwart von abnormen Zuckermengen die Gasansammlung in dem Kontrollversuche mit normalem Harn ganz erheblich übertreffen. Ferner ist es zweckmäßig, den zur Untersuchung bestimmten zuckerverdächtigen Urin vorher durch etwa 10 Minuten langes Auskochen völlig gasfrei zu machen.

Ein weiterer Kontrollversuch mit verdünnter Zuckerlösung ist geboten, um die Gärtüchtigkeit der Hefe zu prüfen.

Saure Harne sind direkt zur Vergärung geeignet, während alkalische vorher mit etwas Weinsäure schwach angesäuert werden müssen, da sie im anderen Falle leicht in Fäulnis geraten, während bei saurer Reaktion die Hefepilze über die Bakterien stets die Oberhand gewinnen (vergl. Teil I, S. 87).

Praktisch füllt man also für die Gärungsprobe 3 Röhrchen, das 1. mit dem zu untersuchenden, vorher ausgekochten Harn, das 2. mit normalem Urin und das 3. mit etwas in Brunnenwasser gelöstem Traubenzucker, nachdem vorher gleiche Volumina der 3 verschiedenen Flüssigkeiten mit annähernd gleichen Mengen Hefe zu Emulsionen durchgeschüttelt wurden. Die Röhrchen werden dann bis zum völligen Entweichen der in den Flüssigkeiten durch das Schütteln mit Hefe hineingelangten Luft etwa eine Viertelstunde lang mit den geschlossenen Enden nach unten in Stative gespannt, hierauf etwas nachgefüllt und endlich auf den Brütofen gestellt. Uebertrifft nach 24 Stunden die Gasansammlung im 1. Röhrchen ganz auffallend diejenige im 2. Röhrchen, und ist auch im 3. Röhrchen durch Gasentwickelung die Flüssig-

---

1) Vgl. Einhorn, Die Gärungsprobe zum qualitativen Nachweis von Zucker im Harn, Virchow's Arch., Bd. 102, 1885, S. 263. Kobrak, Zum Nachweis kleiner Zuckermengen im Harn, Inaug.-Dissert., Breslau 1887. F. Moritz, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46, 1890, S. 258—261.

keit stark gesunken, so enthält der im 1. Röhrchen enthaltene Urin abnorme Zuckermengen.

Um die reduzierende Eigenschaft eines über die Norm zuckerhaltigen Harns festzustellen, dient seit langer Zeit die TROMMER'sche Probe mit alkalischer Kupferlösung. Zu ihrer Ausführung wird der eventuell vorher von Eiweiß — durch Aufkochen bei schwach saurer Reaktion mit folgender Filtration — befreite Harn mit Natronlauge deutlich alkalisch gemacht und mit so viel Kupfersulfatlösung versetzt, bis ein wenig Kupferhydroxyd ungelöst bleibt. Am besten filtriert man hierauf, namentlich in zweifelhaften Fällen, von den ausgeschiedenen Erdphosphaten und dem ungelösten Kupferhydroxyd ab, weil letzteres bei ungenügender Gegenwart von Zucker und längerem Kochen sich in schwarzes, wasserfreies Kupferoxyd verwandelt, welches die Probe stören würde. Das Filtrat vom überschüssigen Kupferhydroxyd ist blaugrün gefärbt, und zwar im allgemeinen um so stärker, je mehr Zucker zugegen ist, denn die normalen Harnbestandteile vermögen nur wenig Kupferoxyd in Lösung zu halten. Besteht eine erhebliche Glykosurie, so verschwindet beim folgenden Erwärmen schon vor dem Eintritt des Siedens die blaugrüne Farbe der Flüssigkeit, und es scheidet sich infolge der Reduktion des Kupferoxyds, meist von dem Spiegel der Flüssigkeit her, ein gelber bis lehmfarbener Niederschlag von Kupferoxydulhydrat aus.

Die Probe läßt sich auch in der Weise anstellen, daß man zum Harn etwas Lauge, etwa die gleiche Menge einer konzentrierten Seignettesalzlösung (vergl. Teil I, S. 54) und dann ein wenig Kupfersulfatlösung giebt. Unter diesen Umständen bleibt in der Kälte das Kupferhydroxyd unter allen Umständen gelöst und verwandelt sich beim folgenden Kochen nicht in schwarzes, wasserfreies Kupferoxyd, wohl aber scheidet es sich wie vorher infolge der eintretenden Reduktion als gelbes Kupferoxydulhydrat aus, falls im Harn erhebliche Zuckermengen sich vorfinden.

Diese Reduktionsproben mit alkalischer Kupferlösung sind indessen nur dann für jeden Harn zuverlässig, wenn derselbe mindestens 0,5 Proz. Traubenzucker enthält. Im anderen Falle entstehen häufig nicht geringe Schwierigkeiten.

Der normale Harn enthält nämlich begierig sauerstoffbindende Substanzen, wovon man sich leicht durch Zugeben einer verdünnten Lösung von Kaliumpermanganat überzeugen kann, welches beim Zusammentreffen mit dem Urin augenblicklich entfärbt wird. Hieraus erklärt es sich, daß der normale Harn auch eine alkalische Kupferlösung beim Erwärmen in geringem Grade reduziert [1]), wobei unter anderen unbekannten Stoffen sicherlich die Harnsäure, das Kreatinin, das Brenzkatechin, die Glykoronsäure und die Spuren von Traubenzucker beteiligt sind. Aber das gebildete Kupferoxydul scheidet sich

1) E. BRÜCKE, Sitzungsber. d. Wiener Akad., 1858, No. 6, S. 568. E. SALKOWSKI, Berl. klin. Wochenschr., 1879, No. 24. FLÜCKIGER, Untersuchungen über die Kupferoxyd reduzierenden Substanzen des normalen Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 333—340, und besonders F. MORITZ, Ueber die Kupferoxyd reduzierenden Substanz des Harns unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46, 1890, S. 217. Hier findet sich auch die übrige Litteratur.

aus dem normalen Harn nicht wie aus einer Zuckerlösung oder aus einem stark zuckerhaltigen Urin als rotes oder gelbes Pulver aus, sondern bleibt zunächst gelöst, und es tritt nur eine Verfärbung der blaugrünen Flüssigkeit ins Gelbgrüne oder Gelbe ein. Diese Lösung des Kupferoxyduls bewirken namentlich die Harnsäure und das Kreatinin, zum Teil aber auch das beim Kochen des Harns mit Lauge aus dem Harnstoff entstehende Ammoniak. Erst nach längerem Sieden trübt sich der normale Harn durch stark verunreinigtes gelbgrünes Kupferoxydulhydrat, welches sich nur sehr schwer und im äußerst fein verteilten Zustande absetzt, so daß es die Poren eines jeden Filters passiert.

Diese Reduktionserscheinung im Harn, welche nicht durch die Gegenwart von abnormen Zuckermengen bedingt ist, wird um so stärker eintreten, je konzentrierter die betreffenden Urine sind. Daher findet sie sich besonders ausgeprägt im Fieberharn. Aber auch in diesem Falle kommt es kaum je zu einer typischen Ausscheidung von Kupferoxydul, weil mit der vermehrten Gegenwart der reduzierenden Verbindungen auch gleichzeitig ein Ansteigen der Kupferoxydul lösenden Substanzen verbunden ist, welche ja zum Teil wenigstens mit ersteren identisch sind. Für den weniger Geübten ist eine Täuschung hier nicht ausgeschlossen.

Aus dem Mitgeteilten ergiebt sich, daß auch in einem abnorm zuckerhaltigen Harn die deutliche Ausscheidung des Kupferoxyduls von dem quantitativen Verhältnis der Kupferoxydul lösenden Substanzen zum vorhandenen Traubenzucker abhängen muß. Ist ein Urin konzentriert, so werden schon erhebliche Zuckermengen, unter Umständen bis 0,5 Proz., zugegen sein müssen, damit eine typische Ausscheidung des Kupferoxyduls zustande kommt, während in einem verdünnten, an Kupferoxydul lösenden Verbindungen armen Harn schon viel geringere Quantitäten von Traubenzucker durch die Ausscheidung des gelben Kupferoxyduls erkannt werden, und zwar um so leichter, je mehr die Glykosurie mit einer Polyurie Hand in Hand geht, was in der That sehr häufig der Fall ist. Jedenfalls aber kommen durchaus nicht selten konzentrierte Harne vor, in denen trotz eines Zuckergehaltes von 0,4 Proz. die Reduktionsproben mit alkalischer Kupferlösung nur ein durchaus zweifelhaftes Resultat ergeben. Andererseits ist es sehr bemerkenswert, daß nach der Einverleibung von Terpentin [1]), Chloroform [2]), Chloralhydrat, sowie von Acetphenetidin [3]), Saccharin, Salicylsäure und Thallin [4]) in jedem Harn Substanzen auftreten, welche, wie der Traubenzucker, alkalische Kupferlösungen unter Abscheidung von gelbem Kupferoxydul reduzieren. Ebenso verhalten sich die sehr selten vorkommenden „Alkaptonharne".

Trotz dieser bedeutenden Schwierigkeiten, welche die Reduktionsproben mit alkalischer Kupferlösung in manchen Fällen darbieten, sind dieselben für den Nachweis des Traubenzuckers im Harn doch

1) Vetlesen, Ueber eine eigentümliche reduzierende Substanz im Harn bei innerem Gebrauch von Terpentin, Pflüger's Arch., Bd. 28, 1882, S. 478.

2) Kast, Berl. klin. Wochenschr., 1888, S. 377.

3) Müller, Therapeut. Monatshefte, August 1888.

4) Schendel, Ueber die Beeinflussung der üblichen Zuckerproben durch Arzneimittel, Dissert., Erlangen 1888.

nicht zu entbehren, da sie unter Umständen eine annähernde quantitative Schätzung des Zuckergehaltes gestatten, falls man sie mit der ALMEN-NYLANDER'schen Reduktionsprobe[1]) verbindet.

Diese ist nichts anderes als eine bequeme Modifikation der bereits früher erwähnten BÖTTCHER'schen Probe (vergl. Teil I, S. 54), welche darin besteht, daß alkalische Zuckerlösungen beim Kochen mit basischem Wismutnitrat dasselbe zu unlöslichem, schwarzem Wismut reduzieren.

Das sogenannte NYLANDER'sche Reagens wird in der Weise bereitet, daß man 4 g Seignettesalz in 100 ccm 10,3-proz. Natronlauge (1,119 spec. Gew.) löst und in die auf dem Wasserbade erwärmte Flüssigkeit 2 g Bismut. subnitr. einträgt. Zur Ausführung der Probe fügt man in einer möglichst hohen Eprouvette, welche in einen Halter eingespannt ist, zu 5 ccm Harn, dessen spec. Gewicht nicht über 1020 betragen soll, 0,5 ccm der NYLANDER'schen Lösung und hält das Gemisch nach erfolgtem Aufkochen noch mindestens 2 Minuten dicht neben die Flamme des BUNSEN-Brenners, wodurch das lästige Stoßen der Flüssigkeit vermieden wird und leicht ein ruhiges Sieden zu erzielen ist, besonders wenn man noch einen spiralig gewundenen Platindraht in die Flüssigkeit giebt. Enthält der betreffende Harn wenigstens 0,1 Proz. Zucker, so gewinnt der anfänglich rein weiße Erdphosphatniederschlag allmählich eine tief schwarze Färbung, während sich derselbe bei einem Zuckergehalt von 0,05 Proz. noch deutlich braun färbt.

Hält man die angegebenen quantitativen Verhältnisse bei der Anfertigung des Reagens sowie bei der Ausführung der Operation sorgfältig inne, so besitzt die NYLANDER'sche Probe die größte Zuverlässigkeit, ist nicht übermäßig empfindlich und bietet namentlich gegenüber den alkalischen Kupferlösungen den eminenten Vorteil, daß außer Zucker[2]) kein anderer natürlicher — normaler oder pathologischer — Harnbestandteil bekannt ist, welcher imstande wäre, die vorschriftsmäßig bereitete Wismutlösung zu reduzieren, so daß eine Täuschung kaum möglich ist. Doch ist es auch hier notwendig, das etwa im Harn vorhandene Eiweiß durch Koagulation und Filtrieren vorher zu entfernen, da sich im anderen Falle beim Kochen mit der alkalischen Flüssigkeit leicht braunes Schwefelwismut bildet. Endlich stören die Probe, indem sie das Wismutsalz wie Traubenzucker reduzieren, die Umwandelungsprodukte einer Reihe eingenommener Arzneimittel, wie dies namentlich nach der Verabreichung von Rheum, Senna, Antipyrin, Antifebrin, Terpentin, Kaïrin, Chinin, Tinct. Eucalypti, Natr. benzoïcum, Salol, Tannin und der Salicylsäure festgestellt ist[3]).

---

1) Vgl. besonders E. NYLANDER, Ueber alkalische Wismutlösung als Reagens auf Traubenzucker im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1883, S. 175.

2) Außer Traubenzucker kann nur der bei Schwangeren und Wöchnerinnen im Harn auftretende Milchzucker, sowie die ungemein selten im Urin zu findende Pentose in Frage kommen. Letztere aber erzeugt selbst beim langen Kochen mit NYLANDER's Reagens nie einen schwarzen, sondern nur einen grauen Niederschlag. Vgl. E. SALKOWSKI, Ueber die Pentosurie etc., Berl. klin. Wochenschr., 1895, No. 17.

3) E. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 25, VETLESEN, a. a. O. E. SALKOWSKI, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1885.

Eine Medikation muß also vor der Anstellung der NYLANDER'schen Probe durchaus vermieden werden.

Im übrigen erfordert die Anwendung des NYLANDER'schen Reagens am wenigsten Uebung und ist daher vor allem dem praktischen Arzt zu empfehlen. Ist mit dem Reagens ein positives Resultat erhalten worden, und fällt trotzdem die nun folgende TROMMER'sche Probe mit alkalischer Kupferlösung negativ oder zweifelhaft aus, so ist man sicher, daß es sich nur um geringe Zuckermengen handelt, die jedenfalls 0,5 Proz. nicht überschreiten. Zur völligen Sicherstellung der Gegenwart von Traubenzucker läßt man nur dann noch die Gärungsprobe folgen, falls die äußeren Umstände, unter denen die Untersuchung erfolgte, eine solche Prüfung nicht als überflüssig erscheinen lassen.

Alle übrigen für den Nachweis von Harnzucker empfohlenen Proben sind entbehrlich, da sie gegenüber den bereits genannten Methoden keinerlei Vorteil bieten, während sie an Sicherheit und Schärfe der Gärungsprobe und dem NYLANDER'schen Reagens entschieden nachstehen. Dies gilt unter anderem für die Indigolösung, welche, zu dem mit Soda stark alkalisch gemachten Harn gesetzt, beim Kochen reduziert und entfärbt wird, falls größere Zuckermengen zugegen sind, während beim nachfolgenden Schütteln mit Luft die blaue Farbe sich wieder regeneriert [1]). Auch die Farbenreaktionen mit Diazobenzolsulfosäure und Kali [2]), Orthonitrophenylpropiolsäure und Soda [3]), sowie mit Pikrinsäure und Kalilauge [4]) haben sich mit Recht nicht einzubürgern vermocht.

Die Phenylhydrazinprobe muß nach den neueren Befunden, welche das Vorhandensein von Zuckerspuren in jedem normalen Harn festgestellt haben, als Reagens auf abnorm vermehrten Harnzucker ausscheiden, da sie namentlich auf der Grenze des Normalen und Abnormen nicht verwendbar [5]) ist.

Dasselbe trifft für die Probe mit wenig α-Naphtol (beziehungsweise Thymol) und viel konzentrierter Schwefelsäure zu [6]). Jeder normale Harn giebt hierbei eine violette, beziehungsweise karminrote Färbung, indem sich durch die Einwirkung der Schwefelsäure auf die Zuckerspuren des Harns Furfurol bildet, welches mit dem α-Naphtol

No. 25. NAGLER, Die Zuverlässigkeit der NYLANDER'schen Wismutprobe, Dissert., München 1886. LE NOBEL, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1887, S. 678. MÖRNER, ebendas., 1888, No. 29. SCHENDEL, Ueber die Beeinflussung der üblichen Zuckerproben im Harn durch Arzneimittel, Dissert., Erlangen 1888. F. MORITZ, a. a. O. S. 264.

1) MULDER, Arch. f. die holländischen Beiträge etc., 1861 u. 1862.

2) F. PENZOLDT u. E. FISCHER, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 16, 1883, S. 657. F. PENZOLDT, Berl. klin. Wochenschr., 1883, No. 4.

3) A. BAEYER, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 13, 1880, S. 2260. G. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 83.

4) C. BRAUN, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 96, 1865, S. 412.

5) Vgl. J. GEYER, Ueber den Wert der Phenylhydrazin-Zuckerprobe, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 18, 1888, S. 152—153. F. MORITZ, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46, 1890, S. 265.

6) H. MOLISCH, Ber. d. Wiener Akad., Bd. 93 sowie Monatshefte f. Chem., Bd. 7, 1886, S. 198, ferner Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1888, No. 34 u. 49.

(beziehungsweise Thymol) die genannten Farbenerscheinungen hervorruft [1]).

Nach einem Vorschlage von RUBNER [2]) setzt man zur Prüfung auf abnorme Zuckermengen im Harn zu letzterem Bleiacetat im Ueberschuß, filtriert, fügt zum Filtrat Ammoniak bis zur bleibenden Fällung und erwärmt. Enthält ein Urin mindestens 0,1 Proz. Traubenzucker, so tritt hierbei eine rosa- bis fleischrote Färbung des Niederschlags ein. Diese Reaktion ist zwar charakteristisch für die Zucker und die ihnen nahe stehenden Verbindungen; da aber auch die Glykoronsäure die Farbenwandelung hervorruft, scheint die Probe zur Verwendung im Harn doch nicht geeignet [3]).

Läßt sich mit NYLANDER's Reagens in einem Urin Zucker nachweisen, so ist dessen Menge stets abnorm vermehrt, da die geringen Zuckerspuren des normalen Harns die NYLANDER'sche Wismutlösung in keiner Weise zu verändern imstande sind. Geht man ferner bei der Untersuchung in der oben angedeuteten Weise vor, daß — unter Ausschluß jeder Medikation und von Zucker in der Nahrung — der Urin nach einem nüchtern eingenommenen Frühstück geprüft wird, welches aus 100 g Weißbrot (mit oder ohne Butter und Fleisch) besteht, während am Abend vorher lediglich Fleisch genossen wurde, so ist mit dem positiven Ausfall der NYLANDER'schen Probe nicht nur die Anwesenheit von Zucker in abnormer Menge festgestellt, sondern auch eine alimentäre Glykosurie ausgeschlossen. Es handelt sich also um eine pathologische Zuckerausscheidung. Wichtig ist es ferner, den unmittelbar vor dem Frühstück gelassenen Harn auf Zucker zu prüfen, weil sich aus einem negativen Befund unmittelbar ergeben würde, daß die Glykosurie nur nach dem Genuß von Kohlehydraten auftritt.

Eine vorübergehende, krankhafte Zuckerausscheidung ist nach unseren früheren Ausführungen häufig die Folge von oft schwierig zu ergründenden traumatischen und toxischen Läsionen des Nervensystems, wodurch dann sekundär Cirkulationsstörungen in der Leber und damit eine Störung der glykogenbildenden Funktion dieses Organs entstehen (vgl. Teil I, S. 265). So wird transitorische Glykosurie regelmäßig beobachtet nach Hirnerschütterung, sehr häufig auch nach Hirnblutungen, Hirnhautentzündungen, epileptischen Anfällen, akuten Delirien, bei Ischias und anderen Neuralgien, ferner in der Rekonvalescenz aller möglichen Infektionskrankheiten, aber auch nach Verdauungsstörungen und den mannigfachen auf S. 265 besprochenen Vergiftungen [4]). Ob eine derartige „transitorische" Glykosurie in einem gesetzten Falle vorliegt, oder aber eine chronische pathologische Zuckerausscheidung, ein sogenannter Diabetes mellitus,

---

1) Vgl. Teil I, S. 163, sowie L. v. UDRÁNSKY, Ueber Furfurolreaktionen, II, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 380.

2) M. RUBNER, Ueber die Einwirkung von Bleiacetat auf Traubenzucker, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 397.

3) Vgl. F. MORITZ, a. a. O. S. 265.

4) Vgl. auch FRERICHS, Ueber den Diabetes, Berlin 1884, S. 25 u. ff. EICHHORST, Handb. d. spec. Pathol., 1884, Bd. 2, S. 900. Weitere Litteraturangaben über die Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung finden sich bei E. MÜNZER u. PALMA, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 15, 1894, Sep. S. 5.

ist unter Umständen nicht zu entscheiden und kann nur durch die längere Beobachtung des Patienten mit Sicherheit festgestellt werden.

Der Diabetes mellitus ist keine einheitliche Erkrankung. Es hat sich vielmehr aus klinischen, experimentellen und anatomischen Befunden mit Sicherheit ergeben, daß die andauernde krankhafte Ausscheidung von Zucker im Harn nur als ein Symptom sehr verschiedenartiger pathologischer Veränderungen aufzufassen ist. Eine Uebereinstimmung zeigen letztere nur insofern, als alle die verschiedenartigen Formen der chronischen — übrigens ebenso wie der transitorischen — Zuckerausscheidung auf eine Hyperglykämie zurückzuführen sind. Der Zucker erscheint nur deshalb in abnormer Menge im Harn, weil die Nieren die normale Zusammensetzung des Blutes regulieren und dasselbe von dem Zucker entlasten, welcher in den Säften in einer über die Norm gesteigerten Menge enthalten ist [1]). Hiervon scheint nur der künstliche Diabetes nach Phloridzinvergiftung (vgl. Teil I, S. 263) eine Ausnahme zu machen, bei welchem nach den Befunden von Minkowski [2]) der Zuckergehalt des Blutes gesunken ist, so daß man den primären Angriffspunkt des Giftes in die Nieren verlegen muß.

Bei einer großen Reihe von Diabetesfällen läßt sich nachweisen, daß nur nach dem Genuß von Stärkemehl oder Zucker Glykose in abnormer Menge im Harn nachweisbar wird, während dieses nicht der Fall ist, falls die Ernährung lediglich mit Fleisch und Fett erfolgt (sogenannte „leichte oder hepatogene [3]) Form“ des Diabetes mellitus). Das pathologische Bild dieser leichten Form des Diabetes ist indessen sehr verschieden ausgeprägt. Es giebt Individuen, welche schon nach der Einführung geringer Brotmengen, mit abnormer Glykosurie reagieren, während bei anderen diese Erscheinung nur wahrnehmbar wird, wenn sie größere Quantitäten von zuckerbildendem Material, namentlich im nüchternen Zustande, also zum Frühstück genießen. Zwischen diesen beiden Extremen liegen alle möglichen Abstufungen der herabgesetzten Assimilationsfähigkeit für das Stärkemehl, welche indessen, wie es scheint, niemals vollkommen verloren geht [4]).

Nach allem, was wir über die Schicksale der genossenen Kohlehydrate nach ihrer Resorption wissen, ist anzunehmen, daß die leichte Form des Diabetes auf eine Schädigung der glykogenen Funktion der Leber zu beziehen ist, indem diese Drüse den resorbierten Darmzucker nicht mit genügender Energie in Glykogen umzuwandeln und als solches zurückzuhalten vermag, wodurch naturgemäß Hyperglykämie und Glykosurie erfolgen muß. Für diese Anschauung spricht auch die Erfahrung, daß bei einer großen Reihe von Fällen der in Rede stehenden Erkrankung die herabgesetzte Assimilierbarkeit des Darmzuckers erheblich gesteigert wird, wenn der Patient un-

---

1) C. Bock u. F. Hoffmann, Experimentelle Studien über Diabetes, Berlin 1874, S. 61. Frerichs, Ueber den Diabetes, Berlin 1884, S. 269.

2) Minkowski, Berl. klin. Wochenschr., 1892, No. 5 sowie Untersuchungen über den Diabetes mellitus, Leipzig 1893, S. 64. Vgl. auch P. Levene, Journ. of Physiol., Bd. 17, 1895, S. 259.

3) J. Seegen, Die Zuckerbildung im Tierkörper, Berlin 1890, S. 260.

4) Vgl. E. Külz, Beiträge zur Pathologie u. Therapie des Diabetes, I, Marburg 1874, S. 110 u. ff.

mittelbar nach der Nahrungsaufnahme körperliche Arbeit leistet[1]), wodurch nach unseren Vorstellungen ein vermehrter Transport des Leberglykogens nach den Muskeln stattfindet, die Leber von Glykogen entlastet und somit in die Lage versetzt wird, hierfür neue Zuckermengen zu polymerisieren und aufzuspeichern. Ferner beobachtet man, daß beim leichten Diabetes die Glykosurie nach dem Genuß von stärkemehlhaltiger Nahrung nur während der Resorption des im Darm gebildeten Zuckers erfolgt. Ist dessen Aufsaugung geschehen, so findet man auch den Harn wieder frei von abnormen Zuckermengen. Diese Erscheinung ist doch wohl kaum anders zu erklären, als daß es sich bei dem ganzen Vorgang lediglich um eine mangelhafte Fixierung des Darmzuckers handelt, die wir eben nach unseren heutigen Kenntnissen in die Leber verlegen müssen. Endlich möchte ich erwähnen, daß Diabetes nicht selten durch die Ausscheidung von Harngries und die Bildung von Harnsäuresteinen eingeleitet oder begleitet wird. Sollte sich herausstellen, daß die Entstehung dieser Konkremente auf einem über die Norm gesteigerten Harnsäuregehalt des Urins beruht, so liegt der Gedanke nahe, daß auch diese Erscheinung, gleich dem leichten Diabetes, auf die Schwächung einer Leberfunktion zu beziehen ist, indem dieses Organ seine Aufgabe, den größten Teil der im Organismus gebildeten Harnsäure weiter zu oxydieren (vgl. S. 236), nicht in genügender Weise durchzuführen vermag.

Es ist zwar behauptet worden, daß die Insufficienz der Leber nicht wesentlich bei der Hyperglykämie des leichten Diabetes beteiligt sei, weil schwere Lebererkrankungen meist ohne Glykosurie einhergehen[2]). Dieser Einwurf hat indessen wenig Berechtigung, denn bekanntlich leiden selbst bei sehr erheblichen Schädigungen eines Organs nur gewisse Funktionen, während andere erhalten bleiben. So erscheint z. B. selbst bei den schwersten Nephritiden wohl Eiweiß, aber niemals Zucker im Urin, welcher von den kranken Nieren mit derselben Energie wie von gesunden zurückgehalten wird.

Die Lebererkrankung, welche eine mangelhafte Glykogenie und somit auch einen leichten Diabetes zur Folge hat, kann offenbar auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden.

Vielleicht handelt es sich in vielen Fällen um eine eigentümliche pathologische Veränderung der Leberzellen. In dieser Beziehung ist zu bemerken, daß Glykosurie und auch chronischer Diabetes nicht selten nach langdauernden Darmkatarrhen auftreten. Man kann sich vorstellen, daß durch die andauernde Resorption von Fäulnis- und Gärungsprodukten in abnormen Mengen, welche nach der Aufsaugung nicht genügend entgiftet werden, die vermutete Schädigung der Leberzellen durch eine Art Autointoxikation zustande kommt.

Vielleicht sind auf ein derartiges Grundleiden die mildesten Diabetesformen zu beziehen. Denn diese Krankheit wird in einzelnen Fällen bei geeigneter Diät 20 Jahre und darüber ertragen, ohne daß anderweitige Störungen sich geltend machen. Solche Fälle von Diabetes haben auch keine Neigung, in die schwere Form überzugehen, können mit Perioden völliger Gesundheit abwechseln (Diabetes intermittens) und unter besonderen Verhältnissen ganz ausheilen[3]).

---

1) Külz, a. a. O., I, S. 179, u. II, S. 177.
2) v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1893, S. 394.
3) J. Seegen, welcher über 1000 Diabetiker behandelte, hat voll-

Bei herabgekommenen und kachektischen Personen wird bisweilen ein leichter Diabetes beobachtet, welcher ebenfalls auf einer lokalen Schädigung der Leberzellen, und zwar durch Inanition, zu beruhen scheint. HOFMEISTER [1]) ist es gelungen, einen ganz gleichen Zustand bei Hunden durch mehrtägige, nahezu völlige Nahrungsentziehung hervorzurufen. Die hiernach auftretende Glykosurie läßt sich durch weitere ungenügende Ernährung wochenlang zu einem diabetesartigen Zustand hinziehen, welcher nur durch eine pathologische Herabsetzung der Assimilationsfähigkeit für Traubenzucker erklärt werden kann, da weder die Verdauung, noch die Resorption der Stärke bei diesen Hunden eine abnorme Beschleunigung erfährt.

Andere Fälle von Diabetes der leichten Form sind offenbar nervöser Natur und betreffen meist neuropathisch belastete Individuen. Dieser leichte Diabetes auf nervöser Grundlage scheint sich in letzter Instanz aus einer degenerativen Erkrankung des Centralnervensystems herzuleiten, durch welche sekundär chronische Cirkulationsstörungen in der Leber hervorgerufen werden. Diese Fälle dürften der schon erwähnten akuten Glykosurie nach traumatischen und toxischen Läsionen des Nervensystems analog sein, nur daß sie, wie das Grundleiden, irreparabel sind. Sie gehen ihrer Aetiologie entsprechend oft mit anderweitigen nervösen Symptomen einher, neigen zur Progression und zum Uebergang in die schwere Diabetesform.

Bei der Therapie des leichten Diabetes kommt es vor allem darauf an, die Ernährung so zu regeln, daß die Glykosurie unter allen Umständen beseitigt wird. Denn die regelmäßig nach einer unzweckmäßigen Mahlzeit eintretende Hyperglykämie führt allmählich zu schweren Schädigungen des Organismus. Im Blut von Diabetikern sind bisweilen nicht weniger als 0,6 Proz. Traubenzucker nachgewiesen [2]). Daß diese abnormen Zuckermengen die Zellen aller Gewebe in ihren Funktionen beeinträchtigen müssen, ist ohne weiteres ersichtlich. So erklärt sich offenbar die geringe Widerstandsfähigkeit der Diabetiker gegen Infektions- und Entzündungskrankheiten aller Art, sowie eine häufig zu beobachtende Veränderung der Gefäßwände, welche zu ausgedehnter Sklerose und Atheromatose mit Neigung zu gangränösen Prozessen führt. Auch die Nieren leiden schließlich unter den häufigen Zuckerausscheidungen, und eine chronische Nephritis ist die Folge.

Indessen liegt die Aufgabe des Arztes keineswegs darin, durch

---

kommene Heilungen allerdings nie beobachtet (Die Zuckerbildung im Tierkörper, Berlin 1890, S. 265). Indessen ist mir ein Fall von leichtem Diabetes — welcher auch von KÜLZ als solcher bezeichnet wurde — sehr wohl bekannt, wo nach vorausgegangener Ausscheidung von Harngries eine zufällig entdeckte, wenn auch unerhebliche Glykosurie mindestens 6 Wochen bestand, um dann völlig zu verschwinden, selbst wenn hierauf im Verlaufe eines Jahres wiederholt versuchsweise stärkemehlhaltige Nahrung tagelang in abnorm großen Mengen genossen wurde.

1) F. HOFMEISTER, Ueber den Hungerdiabetes, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 26, 1890, S. 355.

2) SEEGEN, Ueber den Zuckergehalt des Blutes von Diabetikern, Wiener mediz. Wochenschrift, 1886, No. 47 u. No. 48. PAVY, Ueber die Behandlung von Diabetes mellitus, Verhandl. d. X. internat. medizin. Kongr., II, 1891, Abteil. 5, S. 80. Vergl. auch Teil I, S. 257.

eine einseitig animale Ernährungsvorschrift den abnormen Harnzucker zum völligen Verschwinden zu bringen, vielmehr muß von ihm dasjenige Quantum der Kohlehydrate ermittelt werden, welches der Patient noch zu bewältigen vermag. Denn den Diabetiker lediglich mit Fleisch und Fett zu ernähren, ist auf die Dauer sehr mißlich und kaum durchführbar, weil die Kalorien der Fette im Verhältnis zu denen der Kohlehydrate schlecht ausgenutzt werden (vgl. Teil I, S. 286 u. 297), so daß erst sehr große und bald Widerwillen erregende Fettgaben hinreichen, um das Körpereiweiß wirksam zu verteidigen. Deshalb macht sich auch bei den Kranken das Verlangen nach Kohlehydratgenuß früher oder später unabweisbar geltend. Uebrigens wird behauptet, daß die strenge Fleischdiät bei leichtem Diabetes auch direkt schädlich wirke, indem sie in einzelnen Fällen eine Verschlimmerung des Zustandes veranlaßt.

Die relative Menge des Traubenzuckers in einem diabetischen Harn hängt von mehreren Faktoren ab. Der Zuckergehalt wird um so größer sein, je niedriger die Assimilationsgrenze des Patienten für Stärkemehl liegt und je mehr diese Grenze bei der vorausgegangenen Mahlzeit überschritten wurde. Endlich kommt noch die Quantität des Harnwassers in Betracht, mit dessen Ansteigen bei gleichbleibender Zuckerausscheidung der Prozentgehalt des Urins an Glykose absinken muß.

Hieraus ergiebt sich, wie wenig die landläufige Beurteilung eines Diabetesfalls lediglich aus dem Prozentgehalt des Harns an Traubenzucker gerechtfertigt erscheint. Maßgebend für die Erheblichkeit des Leidens kann doch nur die mehr oder weniger herabgesetzte Assimilationsfähigkeit für Stärkemehl sein, welche beim Gesunden, wie schon oben mitgeteilt wurde, unbegrenzt ist.

Besitzt die zuckerassimilierende Energie eines Patienten noch einen verhältnismäßig hohen Stand, vermag dieselbe aber dennoch der unzweckmäßigen Ernährung nicht zu folgen, und ist ferner keine Polyurie vorhanden, so kann der prozentische Zuckergehalt des Harns, trotz der sehr milden Erkrankung, ein recht bedeutender sein. Umgekehrt läßt sich vielleicht bei einer niedrigen Assimilationsgrenze, aber bei spärlichem Genuß von Kohlehydraten kaum Zucker im Harn auffinden, trotzdem das Leiden ein stark ausgebildetes ist.

Um die Assimilationsgrenze eines Diabetikers für Stärkemehl festzustellen und hieraus eine geeignete Diätvorschrift abzuleiten, kann man nach dem von Külz ausgebildeten und geübten Verfahren etwa in der Weise vorgehen, daß der Kranke, welcher im übrigen auf strenge Fleischdiät gesetzt wird, eine abgewogene Menge Weißbrot, etwa 150 g (entsprechend 90 g Traubenzucker) erhält. Dieses Brot wird zunächst gleichmäßig auf 3 Mahlzeiten verteilt, und der in den Zwischenzeiten gelassene Urin gesammelt, gemessen und sein Zuckergehalt bestimmt. Durch Vergleichung der in den 3 Harnportionen gefundenen Traubenzuckermengen mit den in der Form von Stärkemehl eingeführten Zuckerquantitäten werden diejenigen Zuckermengen ermittelt, welche bei den einzelnen Mahlzeiten zur Assimilation gelangten. Durch Vor- oder Zurückgehen mit den Brotmengen durch verschiedene Verteilung derselben auf die 3 Mahlzeiten läßt sich bei genügender Uebung und Erfahrung die gesuchte Assimilationsgrenze für Brot feststellen, welche dann durch Umrechnung auf alle übrigen stärke- oder zuckerhaltigen Nahrungsmittel, deren

Zuckerwert entsprechend, übertragen werden kann. Zu bemerken ist indessen, daß die Resultate nur dann als feststehend betrachtet werden dürfen, falls sie in länger fortgesetzten Beobachtungsreihen ermittelt wurden, und daß ferner die gefundenen Werte nur Gültigkeit haben, wenn während der Untersuchung körperliche Arbeit ausgeschlossen und höchstens mäßige Bewegung in der Ebene vorgenommen wurde. Denn wie schon oben angedeutet ist, erhöht sich in vielen Fällen von leichtem Diabetes die herabgesetzte Assimilationsfähigkeit durch angestrengte Muskelaktion recht erheblich. Endlich ist es geboten, den Patienten nicht aus den Augen zu verlieren, vielmehr von Zeit zu Zeit seinen Harn auf Zucker zu prüfen und seine Assimilationsgrenze zu kontrollieren.

Die quantitative Bestimmung des Traubenzuckers im Harn geschieht am einfachsten und hinreichend genau mit Hilfe eines Polarisationsapparates[1]). Jedenfalls ist der Urin zu filtrieren und falls Eiweiß zugegen ist, dieses vorher wegen seiner Linksdrehung durch Aufkochen bei schwach saurer Reaktion zu entfernen. Nur bei abnorm starker Färbung des Harns ist es notwendig den größten Teil des Farbstoffs durch Aufkochen mit Tierkohle an diese zu binden. Eine völlige Entfärbung des Harns wird ferner erreicht durch Zusammengießen von 10 ccm neutralen Bleiacetats (25-proz.) und 50 ccm Urin mit folgendem Filtrieren, wobei keine Spur Zucker ausgefällt wird. Doch ist die durch die Bleilösung bewirkte Verdünnung in Rechnung zu bringen, indem man den gefundenen Wert mit $^6/_5 = 1{,}2$ multipliziert.

Enthält ein Urin sehr geringe Mengen Traubenzucker, und will man trotzdem die Polarisation zu seiner Bestimmung verwenden, so kann man ein halbes Liter Harn oder mehr mit neutralem Bleiacetat ausfällen, filtrieren, das Filtrat mit basischem Bleiacetat und Ammoniak fällen, den Niederschlag in Alkohol zerteilen, mit Schwefelwasserstoff zerlegen, filtrieren, das Filtrat mit Tierkohle entfärben, bei mäßiger Temperatur auf ein kleines Volumen konzentrieren, auf 50 ccm auffüllen und im Polarisationsapparate untersuchen[2]). Da das Volumen der abgedampften Lösung sowie des angewandten Harns (1:10) bekannt ist, läßt sich der Prozentgehalt des letzteren an Traubenzucker leicht berechnen.

Erheblich gestört wird die Bestimmung des Traubenzuckers mittels Polarisation durch die Gegenwart einiger bisweilen im Harn vorkommender optisch aktiver Substanzen. Dies sind die bei Ikterus auftretenden gallensauren Salze, welche, gleich dem Traubenzucker, eine Rechtsdrehung bewirken, sowie namentlich die Oxybuttersäure

1) Eine Beschreibung und Anleitung zur Benutzung der Apparate von Soleil, Wild, Mitscherlich, und der Halbschattenapparate von Lippich-Landolt findet sich bei Hoppe-Seyler und Thierfelder, Handbuch der physiologisch-chemischen Analyse, Berlin, 1893, S. 512—529, sowie in Neubauer-Vogel's Harnanalyse, herausgegeben von Huppert, 1890, S. 401—411. Ferner ist wegen seiner einfachen Handhabung sehr zu empfehlen das speciell für ärztliche Zwecke konstruierte Spectro-Polarimeter von E. v. Fleischl. Vgl. Wiener med. Wochenschr., 1885, Nr. 20 und 21. Der Apparat wird vom Optiker K. Reichert in Wien angefertigt.

2) Hoppe-Seyler und Thierfelder, a. a. O. S. 372.

und die gepaarten Glykoronsäuren, welche sämtlich links drehen. Da aber alle diese Verbindungen mit Hefe nicht vergären, so kann man durch eine nach der Hefewirkung vorgenommene zweite Polarisationsbestimmung doch noch zum Ziele gelangen. Zeigt der Harn nach der Vergärung und Klärung mit neutralem Bleiacetat (s. oben) noch eine Rechtsdrehung, so beruht diese auf der Anwesenheit von Cholaten, und der jetzt ermittelte muß von dem zuerst gefundenen Wert für Traubenzucker abgezogen werden. Findet man dagegen nach der Hefewirkung eine Linksdrehung, so ist der Gehalt des Urins an Dextrose zu gering berechnet worden, und man muß eine entsprechende Korrektur eintreten lassen. Unmöglich wird die Bestimmung des Traubenzuckers durch Polarisation nur dann, wenn neben demselben Milchzucker oder Lävulose im Harn vorhanden sind, was indessen wohl nur äußerst selten vorkommen dürfte.

Einfach und besonders für den Arzt zu empfehlen, wenn auch nicht so schnell wie die Polarisation zu beenden und nicht so genau[1]), ist auch die Bestimmung des Traubenzuckers durch die Feststellung des specifischen Gewichts vor und nach der Vergärung mit Hefe[2]).

Zu diesem Zweck wird zunächst das specifische Gewicht des Urins, welcher kein Eiweiß enthalten darf, sauer reagieren muß, oder im anderen Falle mit wenig Weinsäure schwach anzusäuern ist, mit Hilfe eines genauen Urometers (4 Decimalstellen) bei 15 ° C bestimmt. Hierauf bringt man dieselbe Harnportion (ca. 200 ccm) mit etwa 2 g lufttrockener Hefe bei 25 ° C in ein verschlossenes Kölbchen, dessen central durchbohrter Stopfen mit einer oben offenen fein ausgezogenen Glasröhre versehen ist, um einerseits der sich entwickelnden Kohlensäure einen Ausweg zu gestatten, andererseits aber die Verdunstung zu verhindern. Nach 24, spätestens nach 48 Stunden ist die Gärung beendet. Es wird dann die Hefe durch ein doppeltes trockenes Filter abfiltriert, die Flüssigkeit auf 15 ° C gebracht und das specifische Gewicht wiederum bestimmt. Die Differenz der specifischen Gewichte, multipliziert mit dem empirisch ermittelten Faktor 230, ergiebt den Zuckergehalt des Harns in Prozenten. Fand man z. B. vor der Gärung das specifische Gewicht 1,040 und nach der Gärung 1,008, so wäre die Differenz der specifischen Gewichte 0,032. Diese ergiebt mit 230 multipliziert, die Zahl 7,36 als den Prozentgehalt des Harns an Traubenzucker. Doch muß bemerkt werden, daß sich diese Methode nur für größere Zuckermengen eignet. Jedenfalls darf der Harn nicht unter 0,5 Proz. Zucker enthalten.

Mehr für das Laboratorium eignet sich das Titrierverfahren

---

1) Budde, Ueber die densimetrische Bestimmung des Zuckers im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 326.

2) W. Roberts, Edinburgh med. Journ., 1861, S. 326. W. Manassein, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 10, 1877, S. 72. Worm-Müller und Hagen, Pflüger's Arch., Bd. 33, 1884, S. 211. Worm-Müller, ebendas., Bd. 37, 1885, S. 479. Weitere Modifikationen der Methode, wie die Bestimmung des specifischen Gewichtes durch das Pyknometer, der Zusatz von Nährsalzen zum Harn, die Abscheidung der Hefe durch Bleichromat (Pflüger's Arch., Bd. 28, 1882, S. 179) machen das an und für sich sehr einfache Verfahren kompliziert, womit es seinen Zweck verfehlt.

mit FEHLING'scher Lösung[1]). Es nimmt bei einiger Uebung und dem Vorhandensein der nötigen Vorrichtungen kaum längere Zeit als 20—30 Minuten in Anspruch.

Die Methode beruht auf der Thatsache, daß genau 10 ccm der nach bestimmter Vorschrift angefertigten FEHLING'schen Kupferoxydlösung (vgl. Teil I, S. 54), mit dem 4-fachen Volumen Wasser verdünnt, durch 0,05 g Traubenzucker beim Kochen zu Kupferoxydul reduziert werden, falls sich der Zucker in einer Lösung von annähernd 1 Proz. befindet.

Indessen erhält man praktisch ausreichend genaue Resultate, wenn man den Harn, welcher jedenfalls frei von Eiweiß sein muß, mit Hilfe zweier Meßkolben auf das Zehnfache mit Wasser verdünnt, falls sein specifisches Gewicht erheblich höher ist als 1030. Findet man dagegen ein specifisches Gewicht von 1025—1030, so verdünnt man den Urin nur auf das Fünffache, und bei einer Dichte von weniger als 1025 gar nicht. In letzterem Falle kann die Methode einige Schwierigkeiten bieten, falls es sich um einen konzentrierteren und daher mehr oder weniger stark gefärbten Harn handelt. Will man trotzdem die FEHLING'sche Bestimmung anwenden, so empfiehlt es sich, vorher aus einem größeren Harnquantum den Zucker mit Hilfe von Bleiacetat und Ammoniak (vergl. oben) zu isolieren, so daß man etwa die Dextrose aus 500 ccm Harn in eine farblose wäßrige Lösung von 50 ccm überführt, welch letztere dann nach Maßgabe ihres specifischen Gewichtes noch entsprechend zu verdünnen ist. Jedenfalls besitzt ein Harn oder eine Zuckerlösung nur dann die richtige Verdünnung, falls davon 5—10 ccm zur Reduktion von 10 ccm FEHLING'scher Lösung erforderlich werden. Im anderen Falle ist es angezeigt, in einer zweiten Bestimmung einen anderen Verdünnungsgrad zu wählen, da sonst die Resultate weniger genau ausfallen.

Die FEHLING'sche Lösung darf fertig nicht länger als einen Tag aufbewahrt werden, da sie beim Stehen allmählich Zersetzungen eingeht. Man hält sie daher in zwei besonderen Flaschen vorrätig, von denen die eine genau 34,65 g reinstes, nicht verwittertes, krystallisiertes Kupfersulfat in 500 ccm Wasser birgt, welches zweckmäßig mit einem Tropfen konzentrierter Schwefelsäure angesäuert wird. In der anderen Flasche dagegen befindet sich eine Flüssigkeit, die dadurch hergestellt wird, daß man 173 g Seignettesalz in 100 ccm Natronlauge von 1,34 spec. Gew. löst und auf 500 ccm auffüllt.

Vor dem Gebrauch füllt man mit der Kupferlösung ein Meßkölbchen zu 25 ccm genau bis zur Marke, gießt die Flüssigkeit in einen zweiten Meßkolben zu 50 ccm, spült mit der alkalischen Seignettesalzlösung nach und füllt mit derselben unter Umschütteln bis zur Marke auf. Von der so entstandenen tief dunkelblauen Flüssigkeit werden durch 0,05 g Traubenzucker genau 10 ccm reduziert.

Letztere entnimmt man dem Kölbchen mit Hilfe einer genauen Pipette, läßt die blaue Lösung in eine tiefe Porzellanschale ablaufen, setzt 40 ccm Wasser hinzu und erhitzt die verdünnte Flüssigkeit durch eine kleine Flamme bis zum beginnenden Sieden. Zu der heißen Lösung läßt man sodann aus einer Bürette den ev. verdünnten Harn allmählich zufließen. Sehr bald tritt eine schön rote Aus-

1) FEHLING, Arch. f. physiol. Heilk., 1848. Vgl. auch F. SOXHLET, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 21, 1880, S. 227 u. 289.

scheidung von Oxydul oder eine gelbe von Oxydulhydrat auf. Nach jedem weiteren Zusatz von verdünntem Harn läßt man ein paar Sekunden kochen und entfernt dann jedesmal die Flamme, um zu beobachten, ob die Flüssigkeit noch blau ist. In letzterem Falle ist noch Kupferoxyd in Lösung, und man muß mit dem Zugeben von Harn und nachfolgendem Aufkochen fortfahren. Jedenfalls nimmt die Ausscheidung von Oxydul mehr und mehr zu, während die blaue Farbe mehr und mehr abnimmt, und endlich kommt ein Punkt, wo die blaue Farbe der Flüssigkeit eben verschwunden ist, ohne daß sich in derselben Zucker im Ueberschuß vorfindet. Nunmehr wird das Volumen des verbrauchten Harns abgelesen.

Bisweilen ist die Erkennung der Endreaktion nicht leicht. Dennoch darf man nicht lange Zeit warten, bis der Niederschlag von Kupferoxydul sich ganz abgesetzt hat, weil sonst ein Teil des Kupferoxyduls unter dem Einfluß des Sauerstoffs der Luft wieder in Kupferoxyd übergeführt und gelöst wird. Ist man über die Endreaktion zweifelhaft [1]), so filtriert man schnell eine Probe durch ein kleines Filter in ein ERLENMEYER'sches Kölbchen, welches auf weißes Papier gestellt ist, gießt, wenn die Flüssigkeit noch blau erscheint, in den Kolben zurück und fährt mit der Titrierung fort. Es ist deshalb zweckmäßig, mehrere kleine Filterchen und solche Kölbchen bereit zu halten, um nach weiterem Harnzusatz und Kochen wiederholt zu prüfen. Zeigt die filtrierte Probe Gelbfärbung, so ist bereits zu viel Zucker zugesetzt und der Zuckerüberschuß bei fehlendem Kupferoxyd durch die Natronlauge zerstört. Jedenfalls ist nach diesem Abfiltrieren von Proben zur Feststellung der Endreaktion die Titrierung zu wiederholen. Die früher empfohlene Endprobe mit Salzsäure und Ferrocyankalium muß aus mehreren Gründen verworfen werden.

Die Berechnung ist sehr einfach. Hat z. B. die Reduktion von 10 ccm FEHLING'scher Lösung 6,8 ccm eines 10-fach verdünnten Harns erfordert, so sind in diesen 6,8 ccm Harn 0,05 g Traubenzucker gelöst. In 100 ccm des 10-fach verdünnten Urins befinden sich also

$$\frac{100 \times 0{,}05}{6{,}8} = 0{,}735 \text{ g Dextrose.}$$

Der unverdünnte Harn enthält demnach 7,35 Proz. Traubenzucker.

Was über die qualitative Prüfung des Harns auf Traubenzucker mit alkalischen Kupferlösungen gesagt ist, gilt auch für die quantitative Bestimmung. Zunächst ist bei diesem Verfahren der Ausschluß jeder Medikation vorausgesetzt. Ferner werden die in jedem Urin vorhandenen, Kupferoxyd reduzierenden Substanzen, welche nicht Zucker sind, je nach der Konzentration des Harns einen kleineren oder größeren Fehler bedingen, welcher bei direkter Titrierung des unverdünnten Harns bis zu 0,4 Proz. betragen kann [2]). Hieraus ergiebt sich, daß die FEHLING'sche Methode nicht direkt anwendbar ist bei Harnen mit sehr geringen Zuckermengen, welche keine Verdünnung des Urins gestatten. Es bleibt dann nur übrig, auf das direkte Verfahren zu verzichten und den Zucker durch die mehrfach

1) Vergl. HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, Handbuch der physiologisch-chemischen Analyse, 1893, S. 374.

2) Vgl. WORM-MÜLLER und HAGEN, Pflüger's Arch., Bd. 16, 1878, S. 567.

erwähnte Fällung mittels Bleiacetats und Ammoniaks vor der Titrierung aus dem Harn zu isolieren, was übrigens nach unseren obigen Ausführungen schon wegen der meist in derartigen Fällen vorhandenen zu starken Färbung des Urins angezeigt sein wird. Sonst könnte man nach dem FEHLING'schen Verfahren 0,4 Proz. Traubenzucker in einem Harn finden, während derselbe in der That ganz zuckerfrei ist.

Für stark gefärbte Harne, welche wegen ihres geringen specifischen Gewichtes und demnach ungenügenden Zuckergehaltes keine Verdünnung gestatten, aber dennoch nicht allzu arm an Dextrose sein dürfen, eignet sich besser als die FEHLING'sche Methode das von KNAPP[1]) eingeführte Titrierverfahren, welches namentlich eine bessere Erkennung der Endreaktion in diesen Fällen gestattet, und ferner nicht in dem Maße, wie die FEHLING'sche Methode, von der Verwendung des Tageslichtes abhängig ist.

Das KNAPP'sche Titrierverfahren beruht auf der Reduktion von alkalischer Cyanquecksilberlösung durch den Traubenzucker, unter Abscheidung von metallischem Quecksilber in der Form eines schweren grauen Pulvers.

Zur Herstellung der KNAPP'schen Flüssigkeit löst man genau 10 g reinstes, im Vakuum getrocknetes Quecksilbercyanid in 100 ccm Natronlauge von 1,145 spec. Gew. und füllt zum Liter auf.

Von dieser Flüssigkeit werden genau 20 ccm, mit dem 3-fachen Volumen Wasser verdünnt, durch 0,05 g Traubenzucker beim Kochen reduziert, falls sich der letztere in einer Lösung von annähernd 1 Proz. befindet. Das oben über die notwendige Verdünnung des Harns Gesagte bezieht sich also in gleicher Weise, wie auf die FEHLING'sche, so auch auf die KNAPP'sche Lösung.

Bei der Ausführung der Operation läßt man allmählich in kleinen Portionen mit folgendem Aufkochen zu der abgemessenen und in einer Porzellanschale befindlichen KNAPP'schen Lösung den verdünnten Harn aus einer Bürette fließen. Zur Ermittelung der Endreaktion sucht man durch ein Tüpfelverfahren denjenigen Punkt festzustellen, wo sich gerade das letzte Quantum Quecksilbercyanid aus der KNAPP'schen Lösung ausgeschieden hat. Es wird deshalb nach jedem Harnzusatz und Aufkochen ein Tropfen der klaren Flüssigkeit mit Hilfe eines Glasstäbchens herausgehoben, auf eine weiße Porzellanplatte gebracht und dicht daneben ein Tropfen möglichst schwach gefärbten kräftigen Schwefelammoniums fallen gelassen. Enthält die KNAPP'sche Lösung noch Quecksilbercyanid, so bildet sich an der Grenze der beiden Tropfen ein brauner Niederschlag von Schwefelquecksilber, welcher um so dunkler erscheint und um so schneller auftritt, je mehr Quecksilbercyanid noch vorhanden ist. Man fährt mit dem Zusatz des Harns und dem jedesmaligen Tüpfeln gegen Schwefelammonium fort, bis ein Tropfen der KNAPP'schen Lösung nur noch ganz schwach gebräunt, der nächste dagegen nicht mehr verändert wird. Hat man so annähernd die Menge des zur Reduktion der 20 ccm KNAPP'scher Lösung erforderlichen Urins ermittelt, so wird es bei einer zweiten Titrierung nur sehr weniger Tüpfelproben bedürfen, um die Endreaktion genau festzustellen, als deren Wert man de Mitte zwischen den beiden letzten Proben annimmt.

---

1) K. KNAPP, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 154, 1870, S. 252 sowie Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 9, 1870, S. 395.

Von anderer Seite ist vorgeschlagen worden, die herausgehobenen Tröpfchen der KNAPP'schen Lösung in der Weise auf ihren Gehalt an Quecksilbercyanid zu prüfen, daß man erst einen Tropfen starker Salzsäure und dann Schwefelwasserstoffwasser hinzugiebt[1]). Auch eine Prüfung mit alkalischer Zinnoxydullösung wird empfohlen. Die nach diesen verschiedenen Methoden gewonnenen Werte stimmen nicht ganz überein, doch läßt sich vorläufig nicht entscheiden, welches Verfahren die genaueren Resultate giebt. Die Berechnung ist dieselbe, wie bei der FEHLING'schen Methode.

L. v. UDRÁNSKY[2]) hat endlich vorgeschlagen, die schon erwähnte Furfurolreaktion mit α-Naphthol von MOLISCH zu einer annähernden quantitativen kolorimetrischen Bestimmung des Harnzuckers zu verwenden. Indessen besitzt dieses Verfahren, was Bequemlichkeit der Ausführung anbelangt, vor der Polarisation und den Titriermethoden keinerlei Vorteil, während es an Genauigkeit hinter allen übrigen Methoden ganz erheblich zurücksteht[3]).

Außer dem bisher betrachteten leichten Diabetes kommen nicht selten auch andere Fälle von chronischer Glykosurie zur Beobachtung, welche mit Recht als die „schwere Form" des Diabetes bezeichnet werden[4]). Während die Kranken mit leichtem Diabetes äußerlich etwas Charakteristisches nicht darbieten, sind die Patienten der schweren Form schon nach kurzem Bestehen des Leidens sehr abgemagert; ihre Haut ist trocken, dürr, das Gesicht bleich oder bläulich gerötet, die Muskelkraft auf ein Minimum gesunken, dabei ist meist ein nicht zu stillender Heißhunger vorhanden, auch die anderen Symptome des Diabetes, zumal Durst und Harnausscheidung, sind excessiv. Die schwere Form hat ihre vorzüglichsten Repräsentanten in jüngeren Diabetikern. Das Hauptunterscheidungszeichen zwischen den beiden Formen des Leidens ist aber dies, daß die Kranken mit leichtem Diabetes nur dann Zucker ausscheiden, wenn sie diesen oder Stärkemehl mit der Nahrung einführen. Mit der Sistierung dieser Einfuhr ist auch die Zuckerausscheidung zum Stillstand gebracht. Bei den Patienten mit schwerem Diabetes dagegen ist durch die Entziehung der zucker- oder mehlhaltigen Nahrung die Zuckerausscheidung nicht aufgehoben, sie dauert wenigstens im geringen Grade fort, auch wenn die Kranken ausschließlich Fleischkost genießen.

Es ist klar, daß diese beiden Formen des Diabetes ihrer innersten Natur und ihrer Bedeutung nach für den erkrankten Organismus sehr verschieden sind. Während bei der leichten Form durch entsprechende

1) WORM-MÜLLER, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 26, 1882, S. 78.

2) L. v. UDRÁNSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 382. Vgl. besonders auch E. LUTHER, Methoden der Untersuchung des Harns auf Zucker, Berlin, Grosser, 1890, S. 5—16. E. Roos, Ueber das Vorkommen von Kohlehydraten im Harn von Tieren, Inaug.-Diss., Freiburg 1891. POSNER und EPENSTEIN, Studien zum Diabetes, Berliner klin. Wochenschrift, 1891, No. 8. G. TREUPEL, Zeitschrift für physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 49—55.

3) Vgl. E. SALKOWSKI, Ueber den Nachweis der Kohlehydrate im Harn etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 261. Siehe auch K. BAISCH, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 366.

4) J. SEEGEN, Der Diabetes mellitus, 2. Aufl., Berlin 1875.

Diät das Individuum leistungsfähig bleibt, tritt bei der schweren der Bankrott aller Kräfte schnell ein und führt rasch zum letalen Ausgange [1]).

Die Symptome des schweren Diabetes lassen sich vollkommen erklären durch die Annahme, daß es sich bei dieser Erkrankung um ein Leiden handelt, welches in den Muskeln lokalisiert ist. In diesen scheinen unter dem Einfluß des pathologisch veränderten Centralnervensystems die normalen Stoffwechselvorgänge in der Weise gestört zu sein, daß wohl fortwährend unter dem Einfluß gewisser Reize eine Ueberführung des Muskelglykogens zu Traubenzucker in normaler Weise stattfindet, daß dagegen eine weitere Verwendung des letzteren nur in ungenügender Weise erfolgt. Während nämlich im gesunden Muskel, nach Maßgabe des Glykogenumsatzes der aus diesem entstandene Traubenzucker sogleich in gewisse Produkte gespalten wird, welche dann der Verbrennung anheimfallen, scheint beim schweren Diabetes diese den Verbrennungsprozeß einleitende Spaltung des Traubenzuckers in den kranken Muskelzellen mehr oder weniger not zu leiden. Da nun aber ohne vorausgegangenen Zerfall seiner Moleküle der Zucker in den tierischen Geweben nicht verbrannt werden kann (vgl. Teil I, S. 268), erzeugt er Hyperglykämie und tritt im Harn zu Tage.

Bei dieser Auffassung wird es verständlich, daß die Glykosurie in den schweren Formen des Diabetes auch bei reiner Eiweißkost nicht völlig sistiert wird. Denn es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Glykogenablagerungen wie in der Leber (vgl. Teil I, S. 260), so auch in den Muskeln sich nicht nur aus den genossenen Kohlehydraten, sondern auch, falls diese fehlen, aus den Eiweißstoffen bilden.

Allerdings liegt der Gedanke am nächsten, daß die Hyperglykämie der schweren Diabetesformen einfach aus einer herabgesetzten Oxydationsfähigkeit des Organismus herzuleiten sei. Indessen ist dies nicht der Fall. Eingehende Untersuchungen haben diese Anschauung widerlegt.

Wie zuerst Schultzen [2]) festgestellt hat, verbrennen die Diabetiker der schweren Form milchsaure und pflanzensaure Alkalien, ferner den Inosit sowie den der Zuckergruppe nahestehenden Mannit [3]) ebenso gut wie Gesunde.

Besonders überzeugend aber sprechen gegen eine herabgesetzte Oxydationsenergie in den Geweben der an schwerem Diabetes Leidenden die Beobachtungen von Nencki und Sieber [4]). Sie benutzten als Maßstab für die vitale Verbrennungsintensität das Benzol, da es bekannt ist, daß besonders dieses von allen aromatischen Kohlenwasserstoffen im Organismus des Menschen und der Säuger nur sehr

1) Vgl. Seegen, „Die Zuckerbildung im Tierkörper“, Berlin 1890, S. 254 u. 255.

2) O. Schultzen, Berliner klin. Wochenschrift, 1872, No. 35. Nencki und Sieber, Untersuchungen über die physiologische Oxydation, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 26, 1882, S. 35.

3) Vergl. E. Külz, Beiträge zur Pathologie u. Therapie des Diabetes, Teil I, Marburg 1874 sowie Sitzungsber. d. Ges. zur Beförderung d. ges. Naturwissensch. zu Marburg, 1876, No. 4.

4) Nencki u. Sieber, a. a. O.

schwer oxydierbar ist[1]). Nach Verabreichung von Benzol an Gesunde wird nur ein kleiner Bruchteil desselben zu Phenol oxydiert. Die Versuche bei Diabetikern der schweren Form ergaben nun, daß diese Kranken mindestens ebenso gut als Gesunde die Oxydation des Benzols vollbringen, und so schließen NENCKI und SIEBER aus ihren Befunden, daß die Gewebe der in Rede stehenden Zuckerkranken sicher auch den Traubenzucker verbrennen würden, falls sie ihn nur vorher zu spalten vermöchten, eine Anschauung, welche übrigens schon früher von SCHEREMETJEWSKI[2]) SCHULTZEN[3]), sowie von CANTANI[4]) ausgesprochen wurde.

Weiter haben eine Reihe von Untersuchungen[5]) über den respiratorischen Gaswechsel bei Diabetikern der schweren Form gezeigt, daß derartige Patienten auch in Bezug auf ihre Atmung von den physiologischen Verhältnissen nicht abweichen, indem sie bei Fleisch- und Fettkost diejenigen Mengen von Sauerstoff aufzunehmen imstande sind, welche zur vollständigen Verbrennung des eingeführten oxydationsfähigen Materials notwendig sind, wiewohl bei diesen Versuchen infolge der Kohlehydratentziehung und der Notwendigkeit, im wesentlichen mit Fett den Kalorienbedarf zu decken, durch reichliche Nahrungszufuhr besonders hohe Anforderungen an die Sauerstoffaufnahme gestellt wurden.

Endlich ist es für unsere Frage von gewisser Bedeutung, daß die Verbrennung des Traubenzuckers im Organismus gegenüber anderen Nährstoffen besonders leicht zu erfolgen scheint. Denn wir kennen eine Erkrankung, nämlich die Phosphorvergiftung, bei welcher thatsächlich die Oxydationsprozesse erheblich herabgesetzt sind[6]), ohne daß von Glykosurie etwas zu bemerken ist. Der Traubenzucker wird von den betreffenden Patienten offenbar vollkommen gespalten und verbrannt; denn die nach Phosphorintoxikation im Urin zu findende Fleischmilchsäure ist nach unseren Ausführungen (vgl. Teil I, S. 256) nicht als ein Abkömmling des Traubenzuckers, sondern als ein nicht zur Oxydation gelangtes Spaltungsprodukt der Eiweißstoffe zu betrachten. Es ist demnach gar nicht einzusehen, warum beim schweren Diabetes, der im Gegensatz zur Phosphorvergiftung die Oxydationsenergie ungehindert fortbestehen läßt, die Glykose nicht verbrannt

---

1) Vergl. Teil I, S. 214, Anmerk. 2, sowie besonders NENCKI u. GIACOSA, Ueber die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Tierkörper, Zeitschrift für physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 325.

2) SCHEREMETJEWSKI, Arbeiten aus dem physiol. Institut zu Leipzig, 1868.

3) O. SCHULTZEN, a. a. O.

4) A. CANTANI, Der Diabetes mellitus, deutsch von S. HAHN, Berlin 1877.

5) C. VOIT, Handbuch d. Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels u. d. Ernährung, 1881, S. 226. LEO, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel beim Diabetes mellitus, Zeitschr. f. klin. Med., Suppl. Bd. 19 sowie Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1890, S. 227. Vgl. namentl. auch WEINTRAUD und LAVES, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 603.

6) J. BAUER, Zeitschr. f. Biol., Bd. 7, 1871, S. 63 sowie Bd. 14, 1878, S. 527.

werden sollte, falls nicht jene Spaltung des Traubenzuckers, welche seiner Oxydation notwendigerweise vorausgehen muß, gestört wäre.

Die Aetiologie des schweren Diabetes, als einer degenerativen Erkrankung gewisser Centra des Nervensystems, macht es verständlich, daß die vorher erwähnten Fälle von leichtem Diabetes, welche ebenfalls auf nervöser Grundlage sich entwickeln, bisweilen in die schwere Form übergehen. Man kann sich vorstellen, daß zunächst ein vasomotorisches Centrum, welches die Blutverteilung in der Leber beherrscht, erkrankt, während dann später die Alteration eines trophischen Centrums nachfolgt, von dessen Intaktsein die normalen Stoffumsetzungen in den Muskelzellen abhängen. Indessen kann offenbar auch das trophische Centrum für die Muskelernährung primär erkranken, was zahlreiche Beobachtungen erklären würde, bei denen der Diabetes von Anfang an sogleich mit den Erscheinungen der schweren Form einsetzt. Daneben ist dann in diesem Falle das vasomotorische Centrum für die Leber entweder gleichzeitig von dem Prozeß ergriffen, oder aber bald mehr, bald weniger intakt. Hieraus erklären sich möglicherweise die wechselnden Befunde, nach denen bisweilen in der Leber von Diabetikern der schweren Form reichlich Glykogen nachgewiesen wurde [1]), während man es in anderen Fällen gänzlich vermißte, obgleich zur Vermeidung postmortaler Veränderungen noch während des Lebens dem Kranken etwas Lebersubstanz mit Hilfe eines Troikarts entnommen wurde [2]).

Daß in manchen Fällen von schwerem Diabetes die Leber noch recht erhebliche Mengen von Traubenzucker als Glykogen aufzuspeichern vermag, zeigt ferner ein Versuch von Weintraud und Laves [3]). Diese fanden, daß mit dem reichlichen Sauerstoffverbrauch eines genügend mit Fleisch ernährten Patienten keine entsprechende Kohlensäureausscheidung Hand in Hand ging. Es wurde offenbar kohlenstoffhaltiges Material im Körper zurückgehalten, was sich am einfachsten durch eine Anhäufung von Glykogen, aus Eiweißstoffen hervorgehend, erklären läßt. Diese Annahme wird um so wahrscheinlicher, als derselbe Patient, welcher bei reiner Fleischkost nur unbedeutende Mengen Zucker im Harn ausschied, nach der im Verlaufe von 6 Stunden erfolgten Verabreichung von 440 g Brot (314 g Traubenzucker entsprechend) nur 125 g Dextrose durch die Nieren eliminierte, so daß annähernd 200 g Traubenzucker im Körper zurückblieben. Daß hiervon der größte Teil als Glykogen zur Ablagerung kam, kann nicht bezweifelt werden.

Indessen dürfte diese noch vorhandene glykogenbildende Fähigkeit der Leber dem Diabetiker der schweren Form wenig nützen, da der schließlich von der Leber wieder in Umlauf gesetzte Zucker doch größtenteils nach den Muskeln transportiert wird, wo er infolge

---

1) W. Kühne, Virchow's Arch., Bd. 32, 1865, S. 543. M. Jaffé, ebendas., Bd. 36, 1866, S. 20. Külz, Pflüger's Arch., Bd. 13, 1876, S. 267. v. Mering, ebendas., Bd. 14, 1877, S. 284. Vergl. ferner Abeles, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1885, S. 449.

2) Frerichs, Ueber den Diabetes, Berlin 1884, S. 272.

3) Weintraud und Laves, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 617—619 und S. 623.

des hier herrschenden Defekts nur unvollständige Verwendung findet, gleichviel aus welcher Quelle er auch stammen mag.

Es ist schon früher ausführlich mitgeteilt worden, daß ein schwerer Diabetes mit allen charakteristischen Symptomen dieser Krankheit sich bei verschiedenen Tieren auch durch die Exstirpation der Pankreasdrüse künstlich erzeugen läßt (vgl. Teil I, S. 151—152). Ebenso wurde bereits erwähnt, daß in gleicher Weise beim Menschen manche Fälle von schwerer Zuckerkrankheit nach den Sektionsbefunden auf eine Degeneration der Bauchspeicheldrüse zurückgeführt werden müssen[1]). Indessen ist diese Krankheitsursache, wie es scheint, keineswegs die gewöhnliche. Denn meist lassen sich in den Leichen der an schwerem Diabetes Gestorbenen keinerlei pathologische Veränderungen des Pankreas nachweisen. Trotzdem feinere Gewebsveränderungen anzunehmen, ist eine sehr gewagte Hypothese.

Fassen wir demnach alles zusammen, was über die Entstehung des schweren Diabetes aus der menschlichen Pathologie sowie durch Tierversuche bekannt ist, so müssen wir sagen, daß die hierbei als nächste Ursache der Glykosurie zu betrachtende Störung der Zuckerspaltung in den Muskeln vorwiegend zu stande kommt durch eine nicht näher bekannte Alteration des Nervensystems, daß sie aber auch nach völliger Degeneration des Pankreas eintritt, ohne daß vorläufig über die Beziehungen der erkrankten Bauchspeicheldrüse zu den veränderten Stoffumsetzungen in den Muskeln irgend ein diskutierbarer Erklärungsversuch vorliegt (vgl. Teil I, S. 152).

Es erübrigt endlich, noch einige für die Auffassung der Diabeteserkrankungen wichtige Symptome und Befunde zu besprechen.

Die absolute Menge des Harnzuckers wird beim Diabetes sehr verschieden gefunden. Bisweilen lassen sich in den leichtesten Fällen selbst bei normalem Genuß von Kohlehydraten nur Bruchteile eines Grammes im täglichen Urin nachweisen, während in den schwersten Formen über ein Kilo Traubenzucker in 24 Stunden zur Ausscheidung kam.

Meist ist im Diabetes die Menge des Harnwassers gesteigert. Statt 1700 ccm finden sich Quantitäten bis zu 16 und 18 l. Diese Polyurie muß von verschiedenen Gesichtspunkten aus beurteilt werden. Zunächst ist es verständlich, daß der aus dem Blut in die Nieren übertretende Zucker als Diureticum wirkt, indem er eine bestimmte Menge Wassers mit sich reißt, und zwar um so mehr, je stärker Hyperglykämie vorhanden ist[2]). Hiernach müßte das Harnvolumen der Diabetiker stets in einem bestimmten Verhältnis zum prozentischen Zuckergehalt des Urins stehen, so daß sich bei einem mäßigen Gehalt an Glykose, je nach den Verhältnissen, die Urinmenge kaum oder nur unbedeutend vermehrt findet (P. Frank's Diabetes decipiens). Dieser Parallelismus zwischen Zuckergehalt und Harnvolumen wird indessen nur im allgemeinen beobachtet. Es giebt Fälle, wo starke Polyurie vorhanden ist, ohne daß der Zuckergehalt des Harns ein excessiver genannt werden könnte. Ja die Glykose

---

1) Vgl. G. Hoppe-Seyler, Beitrag zur Kenntnis der Beziehungen der Erkrankung des Pankreas zum Diabetes mellitus, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 52, 1893, S. 171.

2) Ein Beispiel dieser Art findet sich bei Weintraud und Laves, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd 19, 1894, S. 623.

kann ganz aus dem Urin verschwinden, und es besteht lediglich eine abnorme Vermehrung des Harnwassers, ein Diabetes insipidus, der nicht nur häufig den Ausgang und die Einleitung vom Diabetes mellitus darstellt, sondern auch als selbständige Krankheit auftritt.

Hiernach muß die häufig über das Maß gesteigerte Polyurie beim Diabetes als eine eigentümliche, von der Zuckerausscheidung unabhängige, nervöse Erscheinung betrachtet werden, um so mehr, als Cl. BERNARD gezeigt hat, daß bei Hunden die Verletzung eines bestimmten Punktes am Boden des vierten Ventrikels oberhalb der Zuckerstichstelle Polyurie ohne gleichzeitige Zuckerausscheidung zur Folge hat. Dasselbe ist der Fall nach der Durchschneidung des Kleinhirnwurms, des Splanchnicus, des Rückenmarks unterhalb des 12. Brustwirbels, sowie bei einer ganzen Reihe von funktionellen Erkrankungen des Nervensystems [1]).

Mit Polyurie ist in den meisten Fällen, aber durchaus nicht immer, auch das Auftreten von **Inosit** (vgl. S. 24) im Harn verbunden. Diese Erscheinung findet sich demnach häufig beim Diabetes mellitus [2]), ist aber dieser Krankheit keineswegs eigentümlich, sondern läßt sich auch bei Gesunden nach reichlicher Wasseraufnahme [3]), sowie bei allen pathologischen Zuständen konstatieren, welche mit einer vermehrten Ausscheidung von Harnwasser einhergehen, so namentlich beim Diabetes insipidus und bei der Schrumpfniere [4]). Man könnte sich vorstellen, daß die in abnormer Menge entleerten Wassermengen den Inosit aus den Muskeln ausspülen, wenn nicht das sicher konstatierte Fehlen dieser Substanz in manchen Fällen von ausgesprochener Polyurie mit dieser Anschauung in Widerspruch stände [5]). Uebrigens wurde schon oben mitgeteilt, daß der Diabetiker unter allen Umständen den Inosit mit Leichtigkeit zu spalten und zu oxydieren vermag.

Die Darstellung des Inosits [6]) aus dem auf $^1/_4$ seines Volumens konzentrierten Harn geschieht durch Abscheidung mittels basischen Bleiacetats, so lange noch ein Niederschlag erfolgt, nachdem der Harn vorher bei schwacher saurer Reaktion mit neutralem Bleiacetat vollständig ausgefällt ist. Man fügt dann etwas Ammoniak hinzu und läßt 2 Tage stehen. Hierauf wird der in Wasser suspendierte Bleiniederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt, und der letztere im

---

1) Die Litteratur hierüber findet sich bei LEUBE und SALKOWSKI, Die Lehre vom Harn, Berlin 1882, S. 319 sowie S. 395.

2) VOHL, Ueber das Auftreten des Inosits im Harn, Arch. f. physiol. Heilkunde, N. F. Bd. 2, 1858, S. 410. NEUKOMM, Inaug.-Diss., Zürich 1859.

3) F. STRAUSS, Die einfache zuckerlose Harnruhr, Inaug.-Diss. Tübingen 1864 sowie Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1872, S. 138. KÜLZ, Ueber das Auftreten von Inosit im Harn gesunder Individuen, Verhandl. d. Marburger naturw. Ver. 1875, S. 78 u. 1876, S 70. Derselbe, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1875, S. 932 und 1876, S. 550 und 811.

4) Vgl. die Litteraturangaben bei KÜLZ, Beiträge zur Path. und Therap. des Diabetes, Marburg 1874—1875, I, S. 171 und II, S. 29.

5) Vgl. die Bemerkungen von LEUBE in Leube-Salkowski's Lehre vom Harn, Berlin 1882, S. 395.

6) BOEDEKER und COOPER-LANE, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 117, 1861, S. 118. Vgl. auch die früheren Angaben auf S. 24.

Filtrat durch Aufkochen entfernt, worauf sich beim Stehen Harnsäure ausscheidet, von welcher abgegossen wird. In der so erhaltenen Flüssigkeit kann man direkt die früher mitgeteilten Inositreaktionen von SCHERER und GALLOIS anstellen. Will man aber den Inosit in Krystallen aus dem Harn gewinnen, so wird derselbe zum Syrup konzentriert und mit dem 3—4-fachen Volumen Alkohols ausgekocht, welcher nach dem Erkalten und Uebersättigen mit Aether allmählich den Inosit auskrystallisieren läßt. Aber auch der beim Zusatz des Alkohols zum wäßrigen Syrup regelmäßig entstehende Niederschlag kann Inosit enthalten. Diese Fällung muß daher in heißem Wasser aufgenommen, mit Alkohol versetzt und ebenfalls mit Aether übersättigt werden.

Bei der Lehre von der Resorption der Kohlehydrate wurde ausgeführt, daß in den Darmkanal gebrachte Lävulose nach ihrer Resorption, gleich der Dextrose, in der Leber als Glykogen sich abgelagert findet, wobei offenbar eine Umlagerung der Atome im Zuckermolekül derart stattfindet, daß die Ketongruppe der Lävulose in die Aldehydgruppe der Dextrose übergeht (vgl. Teil I, S. 263—264). Diese Fähigkeit zur Umformung der Lävulose in Dextrose mit nachfolgender Polymerisation der letzteren hat die Leber beim Diabetiker der leichten Form auffallender Weise nicht verloren [1]). Vielfache Versuche nach dieser Richtung führten zu dem Resultat, daß die betreffenden Individuen bei Fleischkost unter der Zugabe von Lävulose in einer Menge, welche die Assimilationsgrenze der Kranken für Traubenzucker erheblich überschritt, keinen Zucker im Urin zur Ausscheidung brachten. Die Lävulose wird von derartigen Patienten vollkommen assimiliert. Es scheinen demnach die Leberzellen nur in Bezug auf die Polymerisation des Traubenzuckers, welcher ihnen als solcher vom Darm zuströmt, geschwächt zu sein, während sie die viel kompliziertere Umformung der Lävulose in Glykogen mit Leichtigkeit vollbringen.

Der nach diesen Erfahrungen nahe liegende Gedanke, die Assimilierbarkeit der Lävulose von seiten des Diabetikers der leichten Form praktisch zu verwerten und das dem links drehenden Fruchtzucker polymere Inulin (vgl. Teil I, S. 63) in der Form von Brot zur Ernährung von Kranken dieser Kategorie zu benutzen, scheint namentlich an der schweren Verdaulichkeit dieses Kohlehydrats zu scheitern. Wenigstens wird nach neueren Versuchen von SANDMEYER [2]) von diabetischen Hunden nur ein geringer Bruchteil des Inulins resorbiert, während sich der bei weitem größte Teil des verfütterten Mehls unverändert im Kot wieder vorfindet.

Beim Diabetiker der schweren Form [3]) dagegen sowie bei Hunden mit künstlich erzeugtem Pankreasdiabetes [4]) wird nach der Zugabe

1) KÜLZ, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes, Marburg, I, 1874, S. 130.

2) W. SANDMEYER, Zeitschr. f. Biol., N. F., Bd. 13, 1894, S. 82, sowie K. MIURA, ebendas., Bd. 14, 1896, S. 265.

3) KÜLZ, a. a. O. J. HAYCRAFT, Lävulose bei Diabetikern, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 137 (Fall I und II).

4) MINKOWSKI, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas, Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 31,

von Lävulose [1]) zur reinen Fleischnahrung zwar der Zuckergehalt des Harns meist erheblich gesteigert, aber das Mehr an ausgeschiedenem Zucker ist keine Lävulose, sondern ebenfalls Dextrose, und erst bei großen Gaben des links drehenden Zuckers gehen geringe Anteile des letzteren unverändert durch den Organismus.

Hieraus läßt sich schließen, daß im allgemeinen auch in diesen Fällen die Leber gegenüber der Lävulose normal funktioniert, indem sie dieselbe in Traubenzucker umwandelt und gleichzeitig als Glykogen fixiert [2]). Wird aber letzteres in der Folge als Traubenzucker wieder in Umlauf gesetzt, so kann derselbe in den Muskeln nur ungenügend zersetzt werden und tritt daher im Harn zu Tage.

Immerhin wird durch die vorherige Ablagerung als Glykogen und den hierdurch bedingten allmählichen Uebertritt ins Blut eine erheblich größere Menge von linksdrehendem Zucker von den kranken Muskeln verarbeitet, als dies bei der Zufuhr desselben Quantums an Dextrose der Fall ist [3]).

Uebrigens kommen auch Fälle von schwerem Diabetes vor, bei denen nach mäßigen Lävulosegaben 3 Tage lang (55 g pro die) zur reinen Fleischdiät keine Vermehrung des im Harn ausgeschiedenen Traubenzuckers zu bemerken ist [4]). Es wird sich dies offenbar nach dem Grade richten, in welchem die Muskeln den aus der Lävulose hervorgegangenen Traubenzucker noch zu spalten vermögen. WEINTRAUD und LAVES [5]) beobachteten sogar einen Diabetiker der schweren Form, welcher bei reiner Fleischdiät dauernd im Urin geringe Traubenzuckermengen zur Ausscheidung brachte, dessen Harnzucker sich trotz der Zufuhr von 200 g Lävulose nicht vermehrte. Erst wenn der linksdrehende Zucker mehrere Tage hintereinander gegeben wurde, trat eine Vermehrung des ausgeschiedenen Traubenzuckers ein, die dann rasch anwuchs und die Lävulosedarreichung zeitlich überdauerte. Diese Beobachtung läßt darauf schließen, daß zunächst eine Sättigung des Organismus mit Glykogen erfolgt, ehe die Zuckersteigerung im Urin auftrat.

Die beim Diabetiker häufig über die Norm gesteigerte Stickstoffausscheidung im Harn (vgl. S. 239) braucht durchaus nicht mit einem Verlust an Körpereiweiß verbunden zu sein, sondern

---

1893, S. 158. W. SANDMEYER, Die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hund, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1894, S. 31.

1) Ebenso wie die Lävulose scheinen sich die Galaktose und der Milchzucker zu verhalten, da sich nach Eingabe derselben beim Diabetiker nur Dextrose im Harn findet. Vgl. BOURQUELOT und TROISIER, Compt. rend. soc. biol., Bd. 41, 1891, S. 142, sowie FRITZ VOIT, Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 11, 1892, S. 147.

2) MINKOWSKI, a. a. O., sowie namentlich auch WEINTRAUD und LAVES, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 622.

3) Vgl. WEINTRAUD und Laves, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel eines diabetischen Hundes nach Pankreas-Exstirpation, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 636.

4) Vgl. J. HAYCRAFT, a. a. O. S. 140 (Fall III).

5) WEINTRAUD und LAVES, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 621—623. Vgl. auch SOCIN, Wie verhalten sich Diabetiker Lävulose-Einfuhr gegenüber? Inaug.-Diss. Straßburg, 1894.

erklärt sich meist aus der sehr eiweißreichen Kost der Kranken. Denn durch die mehr oder weniger notwendig gewordene Ausscheidung der Kohlehydrate aus der Nahrung tritt für den Diabetiker ein Kaloriendeficit ein, welches nur durch vermehrten Genuß von Fetten sowie namentlich von Fleisch gedeckt werden kann.

Wird also dem Diabetiker in genügender Menge Nahrungsmaterial zugeführt, welches für ihn in ausreichender Weise verwendbar ist und namentlich auch dem notwendigen Kalorienbedürfnis entspricht, so kann er damit, ebenso wie ein Gesunder mit derselben Kost, sein Stickstoffgleichgewicht bewahren [1]). Dies ist jedenfalls beim leichten Diabetes und in den minder ausgebildeten Fällen der schweren Form zutreffend. Die hier bisweilen nachgewiesene vermehrte Stickstoffausscheidung gegenüber der Stickstoffeinfuhr [2]) ist nach v. NOORDEN auf eine Unterernährung der Kranken zurückzuführen [3]).

Dagegen wird unter allen Umständen der Diabetiker von seinem Körpereiweiß einbüßen müssen, wenn selbst durch die reichste Eiweiß-Fettkost sein Kalorienbedürfnis nicht mehr gedeckt werden kann. Dies scheint in den schwersten Formen der Krankheit gegen das Ende hin der Fall zu sein, wo ein übergroßer Anteil der Spannkräfte von zerfallenden Nahrungseiweiß in der Form von Zucker unbenutzt den Organismus verläßt. Hier ist denn auch eine bedeutende Abzehrung regelmäßig zu beobachten.

Nur in der schweren Form des Diabetes macht sich in vielen Fällen, und zwar meist andauernd, ein eigentümlicher, wein- bis obstartiger Geruch des Harns geltend, welcher schon von den alten Aerzten beobachtet, aber erst 1857 von PETTERS [4]) in seiner Ursache wenigstens teilweise erkannt wurde. PETTERS vermochte nämlich im Destillat solcher Harne reichlich **Aceton**

$$CO\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$$

nachzuweisen, welches sich in derselben Weise auch aus dem Blut von Diabetikern gewinnen ließ, im normalen Harn dagegen nur in Spuren vorhanden ist [5]). Im Anschluß hieran erkannte dann GER-

1) C. VOIT, Hermann's Handbuch d. Physiol., Bd. 6, 1881, S. 226. v. MERING, Ueber experimentellen Diabetes, V. Congr. f. inn. Med., 1886, S. 170 u. S. 188. F. VOIT, Ueber den Stoffwechsel bei Diabetes mellitus, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1892, S. 141. Vgl. auch LUSK, Ueber den Einfluß der Kohlehydrate auf den Eiweißzerfall, ebendas., Bd. 9, 1890, S. 459. W. PAUTZ, Zeitschr. f, Biol., N. F. Bd. 14, 1996, S. 249.

2) C. GAEHTGENS, Ueber den Stoffwechsel eines Diabetikers, verglichen mit dem eines Gesunden, Inaug.-Diss., Dorpat 1866. PETTENKOFER und VOIT, Ueber den Stoffverbrauch bei der Zuckerharnruhr, Zeitschr. f. Biol., Bd. 3, 1867, S. 380. FRERICHS, Ueber den Diabetes, Berlin 1884, S. 276.

3) v. NOORDEN, Pathologie des Stoffwechsels, Berlin, 1893, S. 389.

4) PETTERS, Untersuchungen über die Honigharnruhr, Prager Vierteljahrsschr., Bd. 55, 1857, S. 81. Vgl. auch die Bestätigungen dieses Befundes durch KAULICH, ebendas., Bd. 67, 1860, S. 38. CANTANI, Der Diabetes, 1878. FLEISCHER, Deutsche med. Wochenschr., 1879, No. 18.

5) LIEBEN, Annal. d. Chem. u. Pharm., 7. Supplementband, 1870,

HARDT [1]) als die Hauptquelle jenes obstartigen Geruches der diabetischen Harne die zum Aceton in naher Beziehung stehende **Acetessigsäure** [2]) oder Diacetsäure ($CH_3 . CO) CH_2 — COOH$, ein Befund, welcher indessen erst durch die Arbeiten von RUPSTEIN [3]) und späterer Forscher [4]), besonders von v. JACKSCH sichergestellt wurde. Diesen beiden Substanzen reiht sich endlich die 1884 von MINKOWSKI [5]) und gleichzeitig von KÜLZ [6]) aus dem diabetischen Harn dargestellte **Oxybuttersäure** an. Sie entspricht der zuerst von WISLICENUS [7]) und MARKOWNIKOW [8]) synthetisch gewonnenen β-Oxybuttersäure $CH_3 — CH(OH) — CH_2 — COOH$, ist aber, im Gegensatz zu der letzteren, optisch aktiv und zwar linksdrehend.

Die Oxybuttersäure erscheint im Harn nur in Begleitung der Acetessigsäure und des Acetons. Dagegen kommen letztere beiden Substanzen, namentlich in leichteren Erkrankungsfällen, auch allein vor. Die Mengen der Oxybuttersäure sind bisweilen recht bedeutend. So konnte MINKOWSKI aus einem Tagesharn, der 24 Stunden vor dem Tode gelassen wurde, nicht weniger als 20 g davon darstellen, ja KÜLZ fand in drei anderen Fällen 67, 100 und sogar 226 g.

Es kann nach neueren Untersuchungen [9]) keinem Zweifel unterliegen, daß die Acetessigsäure aus der Oxybuttersäure durch eine Oxydation im Organismus entsteht und alsdann leicht weiter in Aceton und Kohlensäure zerfällt:

$$\underset{\beta\text{-Oxybuttersäure}}{CH_3—CH(OH)—CH_2—COOH} + O = \underset{\text{Acetessigsäure}}{(CH_3.CO)CH_2—COOH} + H_2O$$

$$\underset{\text{Acetessigsäure}}{(CH_3.CO)CH_2—COOH} = \underset{\text{Aceton}}{\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3}\!\!>\!CO} + CO_2$$

Diesen Beziehungen der drei Substanzen zu einander entspricht

---

S. 236. Vgl. auch v. JAKSCH, Ueber Acetonurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 545 u. 553—555.

1) GERHARDT, Wiener mediz. Presse, 1865, No. 28, S. 673.

2) Ueber Acetessigsäure vgl. besonders M. CERESOLE, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 15, 1882, S. 1326 u. S. 1871.

3) RUPSTEIN, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1874, S. 865.

4) Vgl. DEICHMÜLLER, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 209, 1881, S. 22. TOLLENS, ebendas., S. 30 sowie Arch. f. klin. Med., Bd. 28, 1881, S. 193. v. JAKSCH, Ueber das Vorkommen der Acetessigsäure im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 485 und frühere Beobachtungen desselben, namentl. Prager med. Wochenschr., Bd. 5, 1880, S. 204.

5) O. MINKOWSKI, Ueber das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harn bei Diabetes mellitus, Mediz. Centralbl., 1884, S. 242 sowie Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 18, 1884, S. 35 u. 147.

6) E. KÜLZ, Zur Kenntnis der linksdrehenden Oxybuttersäure, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 18, 1884, S. 291. Derselbe, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 165 sowie Bd. 5, 1887, S. 329.

7) WISLICENUS, Ann. d. Chem. u. Pharmak., Bd. 149, 1868, S. 205.

8) MARKOWNIKOW, ebendas., Bd. 153, 1869, S. 237.

9) Vgl. MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 31, 1893, S. 183, sowie ferner ARAKI, Beiträge zur Kenntnis der β-Oxybuttersäure und ihres Verhaltens im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 6 u. ff.

auch der Befund von MINKOWSKI [1]), nach welchem die β-Oxybuttersäure bei der Behandlung mit Kaliumchromat und Schwefelsäure reichlich Aceton liefert, wobei als Zwischenprodukt offenbar Acetessigsäure auftritt.

Kocht man die β-Oxybuttersäure in wäßriger Lösung mit verdünnten Mineralsäuren, so entsteht aus derselben α-Krotonsäure:

$$\underset{\beta\text{-Oxybuttersäure}}{CH_3-CH(OH)-CH_2-COOH} - H_2O = \underset{\alpha\text{-Krotonsäure}}{CH_3-CH=CH-COOH}$$

Letztere ist mit den Wasserdämpfen flüchtig und scheidet sich daher beim Destillieren, namentlich nach dem Abkühlen der Vorlage, in Krystallen ab. So erklärt es sich, daß STADELMANN [2]) schon vor der besprochenen Entdeckung der Oxybuttersäure durch MINKOWSKI und KÜLZ aus dem Destillat von mit Schwefelsäure versetzten diabetischen Harnen α-Krotonsäure darstellen konnte.

Die Oxybuttersäure, Acetessigsäure und das Aceton sind zweifellos als Produkte von zerfallenen Eiweißstoffen des Organismus zu betrachten, denn ihre Mengen im Harn steigen unverkennbar mit der vermehrten Stickstoffausscheidung, während sie von dem Grad der Glykosurie in keiner Weise beeinflußt werden [3]). Uebrigens läßt sich, wie v. JAKSCH gefunden hat, auch unter den Produkten der direkten Oxydation von Eiweißstoffen neben viel Fettsäuren regelmäßig etwas Aceton nachweisen.

Daß mit dem Auftreten der Oxybuttersäure und der Acetessigsäure im Harn der Kranken auch die Ammoniakmengen auf Kosten des Harnstoffs entsprechend vermehrt werden [4]), ist nach dem früher Mitgeteilten (vgl. S. 221) leicht verständlich.

Es ist behauptet worden [5]), daß durch die Anwesenheit der besprochenen Säuren in den Säften die Blutalkalescenz beim Diabetes

---

1) MINKOWSKI, a. a. O. Bd. 18, 1884, S. 42.

2) E. STADELMANN, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 17, 1883, S. 419 sowie „Ueber die im Harne von Diabetikern vorkommende pathologische Säure“, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd 3, 1885, S. 140.

3) EBSTEIN, Weiteres über Diabetes, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 30, 1882, S. 1. JAENICKE, Beitrag zur sogen. Acetonämie, ebendas., S. 108. G. ROSENFELD, Ueber die Entstehung des Acetons, Deutsch. med. Wochenschr., 1885, No. 40. Vgl. ferner R. v. JAKSCH, Ueber Acetonurie und Diaceturie, Berlin, Hirschwald, 1885. H. WOLPE, Untersuchungen über die Oxybuttersäure des diabetischen Harns, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 21, 1886, S. 138.

4) Vgl. E. MÜNZER, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 32, 1893, S. 379—381.

5) Vgl. v. JAKSCH, Ueber diabetische Lipacidurie und Lipacidämie, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 11, 1886, S. 307 sowie „Ueber die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten“, ebendas., Bd. 13, 1888. RUMPF, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes bei Krankheiten, Inaug.-Diss., Kiel 1891 sowie Centralbl. f. klin. Med., Bd. 12, 1891, S. 441. PEIPER, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes unter normalen und pathologischen Zuständen, Virchow's Arch., Bd. 116, 1891. Vgl. übrigens hiergegen die Angaben von FRERICHS (Ueber den Diabetes, 1884, S. 119), welcher unter denselben Umständen keine Abnahme der Alkalescenz nachzuweisen vermochte.

der schweren Form deutlich herabgesetzt sei. Diese Angaben verdienen indessen — so allgemein gefaßt — a priori begründetes Mißtrauen. Denn es ist fast ausgeschlossen, daß die regulierenden Einrichtungen des Organismus, welche die konstante Zusammensetzung der Säfte überwachen, bei irgend einer länger bestehenden Krankheit so weit erlahmen könnten, ohne daß der Organismus sich in völliger Auflösung befindet. In der That sind denn auch die Methoden der Alkalescenzbestimmungen im Blute so mangelhaft, daß ihre Resultate diesen kritischen Erwägungen gegenüber keine Beachtung beanspruchen können (vgl. S. 135). Schon die Thatsache, daß die Oxydationsvorgänge der Gewebe bei diesen Patienten unverändert bleiben, spricht gegen eine verminderte Alkalescenz ihrer Säfte, da ein derartiger Zustand, welcher sich z. B. durch Eingeben von viel Salzsäure erreichen läßt, sogleich einen störenden Einfluß auf die Verbrennungsprozesse ausüben würde [1]). Die in Rede stehenden organischen Säuren, welche auch im Blute der Diabetiker zweifellos nachgewiesen sind [2]), werden hier offenbar, ebenso wie beim Gesunden, durch die Bindung an Ammoniak momentan neutralisiert.

Anders liegen die Verhältnisse beim sogenannten „Coma diabeticum“, welches dem Tode der Kranken häufig vorausgeht, falls dieselben nicht an einem interkurrenten Leiden zu Grunde gehen. Diese Erscheinung, welche neben einem rapiden Eiweißzerfall [3]) besonders durch zunehmende Dyspnoë, Somnolenz und Abfall der Eigentemperatur charakterisiert ist, macht durchaus den Eindruck einer progressiven Säurevergiftung, um so mehr, als sich der Anfall wohl immer durch eine gesteigerte Ausfuhr von Oxybuttersäure, Acetessigsäure, Aceton und auch von Ammoniak einleitet, sowie ferner durch Injektionen von Natriumbikarbonatlösungen in den Darm oder unter die Haut eine sichere, wenn auch bald vorübergehende Besserung des Zustandes erzielt werden kann [4]). Die ältere Annahme, daß die abnormen Bestandteile des Blutes, namentlich das Aceton, narkotisierend wirkten und deshalb den Symptomenkomplex des Coma diabeticum veranlaßten, muß als widerlegt gelten, da alle diese Substanzen in viel größeren Mengen, als sie beim Coma diabeticum in Betracht kommen, einem Gesunden eingegeben, keine Vergiftungserscheinungen bewirken [5]).

---

1) Vgl. J. Munk, Ueber die Oxydation beim Pferde, Du Bois' Arch., 1881, S. 460.

2) Hugounenq, Ein Beitrag zur diabetischen Dyskrasie, Compt. rend. Soc. Biol., III, 1887 und Rev. de méd., Bd. 7, 1887, S. 301. Vgl. auch Minkowski, Mitteil. aus der med. Klinik zu Königsberg, 1888, S. 180.

3) Vgl. E. Münzer, Untersuchungen über die Bedeutung der Acetessigsäure für den Diabetes mellitus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 32, 1894, S. 376.

4) Vgl. Stadelmann, Ueber die Ursachen der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Diabetes mellitus und das Coma diabeticum, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 17, 1883, S. 443. Minkowski, Mitteil. aus der mediz. Klinik zu Königsberg, 1888, S. 183.

5) Frerichs, Ueber den plötzlichen Tod und über das Coma beim Diabetes, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6, 1883, S. 3—53. Albertoni, Entstehung der Acetonämie und des Diabetes, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 18, 1884, S. 218.

Ferner reagiert das Blut und alle Gewebe der im Coma diabeticum Gestorbenen deutlich sauer [1]) und enthält freie Oxybuttersäure und Acetessigsäure. Hieraus läßt sich mit größter Wahrscheinlichkeit schließen, daß auch schon während des Comas die Alkalescenz der Säfte mehr und mehr abgenommen hat, um schließlich in die saure Reaktion überzugehen. Uebrigens hat man unter diesen Umständen im Blute der Kranken eine starke Herabsetzung des Gehaltes an Kohlensäure nachgewiesen [2]), welche offenbar infolge des Mangels an verfügbarem Alkali in den Säften nicht mehr genügend gebunden werden kann, sich namentlich im Gehirn anhäuft und die Narkose hervorruft. Auch dieser Befund der verminderten Kohlensäure im Blute stimmt zu der Auffassung des Coma diabeticum als einer Säurevergiftung (vgl. S. 136).

Das Auftreten der Oxybuttersäure und ihrer beiden Abkömmlinge im Blut und Harn der Diabetiker erklärt sich nach der gewöhnlichen Ansicht aus einem gesteigerten Eiweißzerfall, welchem die an und für sich bei den Kranken normale Oxydationsenergie doch nicht in genügender Weise folgen könne, so daß ein Teil der Zerfallsprodukte der Eiweißstoffe unverbrannt ins Blut gelangt, wo eine weitere Veränderung derselben nicht möglich ist.

In der That sieht man diese Stoffe auch bei anderen Zuständen im Harn auftreten, welche zweifellos mit einem gesteigerten Eiweißzerfall verbunden sind; so erscheinen sie im Urin von Menschen beim andauernden Hunger namentlich dann in großer Menge, wenn durch das Ansteigen der Stickstoffausfuhr ein gesteigerter Zerfall des Organeiweißes sich anzeigt [3]). Dasselbe wird im Fieber [4]) sowie bei verschiedenen Kachexien [5]) beobachtet.

1) W. Kühne, Virchow's Arch., Bd. 32, 1865, S. 537. Minkowski, a. a. O.

2) Wolpe, Untersuchungen über die Oxybuttersäure des diabetischen Harns, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 21, 1886, S. 159. Minkowski, Ueber den Kohlensäuregehalt des Blutes beim Diabetes mellitus und im Coma diabeticum, Mitteil. aus der mediz. Klinik zu Königsberg, 1888, S. 174. Kraus, Ueber die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten, Arch. f. Heilk., Bd. 10, 1889, S. 106.

3) Tuczek, Stoffwechsel bei abstinierenden Geisteskranken, Arch. f. Psychiatrie, Bd. 15, 1884, S. 784, sowie Siemens, ebendas., Bd. 14, 1883, S. 593. v. Jaksch, Ueber Aceturie und Diaceturie, Berlin 1885, S. 85. Külz, Beiträge zur Kenntnis der linksdrehenden β-Oxybuttersäure, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 338. F. Müller, Bericht über den an Cetti ausgeführten Hungerversuch, Berl. klin. Wochenschr., 1887, S. 428. Lorenz, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 19, 1891, S. 19. Vgl. ferner G. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6, 1883, S. 478.

4) Deichmüller, Ueber Acetonurie bei Scharlachkranken, Centralblatt f. klin. Mediz., 1882, No. 1. v. Jaksch, Ueber pathol. Acetonurie, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 5, 1882, S. 346. Seifert, Ueber Acetonurie, Verh. der Physik.-med. Ges. zu Würzburg, 1883, S. 93. Pentzoldt, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 34, 1884, S. 127. Litten, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 7, 1884, Suppl. S. 82. v. Jaksch, Ueber Acetonurie u. Diaceturie, Berlin 1885, S. 54—91. Külz, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 336—339. Baginsky, Acetonurie bei Kindern, Du Bois' Archiv, 1887, S. 349. R. v. Engel, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 20, 1892, S. 514.

5) Klemperer, Ueber den Stoffwechel und das Coma bei Krebs-

Dennoch scheint diese Erklärung nicht durchweg zu genügen. WEINTRAUD und LAVES [1]) beobachteten einen Diabetiker der schweren Form, bei dem sich durchaus kein gesteigerter Eiweißzerfall nachweisen ließ, und der dennoch dauernd im Urin Acetessigsäure und Aceton zur Ausscheidung brachte. Es bleibt für diese Fälle nur die Vorstellung übrig, daß der in den Muskeln in abnormer Menge vorhandene Zucker doch wenigstens zeitweise eine Oxydationshemmung zustande kommen läßt, so daß die Verbrennung der Eiweißstoffe nicht vollständig erfolgen kann. Hierfür würden die Versuche von HARLEY [2]) sprechen, welcher nach Injektionen von viel Zucker ins Blut von gesunden Hunden, denen die Ureteren vorübergehend unterbunden waren, eine Ausscheidung von Acetessigsäure und Aceton im Harn wahrnahm. Dagegen erscheint die von HARLEY ausgesprochene Ansicht, daß diese Substanzen durch eine Oxydation des eingespritzten Zuckers entstanden seien, nach den vorliegenden Untersuchungen nicht gerechtfertigt.

Zum Nachweis des Acetons säuert man etwa anderthalb Liter Harn mit wenigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure an und destilliert unter guter Kühlung 250—500 ccm ab und vom Destillat ebenso wieder etwa 30 ccm. Hierin ist jedenfalls die Hauptmenge des Acetons enthalten, welches indessen im Harn nicht präformiert zu sein braucht, sondern sich unter diesen Umständen auch durch die Zersetzung der Acetessigsäure bildet.

Giebt man zu einer kleinen Probe des Destillates etwas Natronlauge und dann eine genügende Menge von Jod in Jodkalium, so entsteht sofort eine gelblich-weiße Trübung und allmählich auch ein Niederschlag von Jodoform, welches besonders am Geruch ohne weiteres erkennbar ist [3]). Da aber auch andere Stoffe, namentlich Alkohol die Jodoformreaktion geben, genügt dieselbe zum Nachweis des Acetons noch nicht.

Es werden deshalb zu einer weiteren Portion des Destillates einige Tropfen einer frisch bereiteten konzentrierten Nitroprussidnatriumlösung gegeben, und ein wenig Natronlauge hinzugefügt. Hierauf wartet man einige Minuten, bis die entstandene rubinrote Färbung (vergl. die Reaktionen des Kreatinins S. 27) verblaßt ist. Uebersättigt man jetzt mit Essigsäure, so erhält man bei Anwesenheit von Aceton eine karmin- bis purpurrote Flüssigkeit, welche nach längerem Stehen blauviolett wird [4]).

---

kranken, Berliner klin. Wochenschr., 1889, No. 40 und Charité-Annalen, Bd. 16, 1891, S. 138. GÄRTIG, Stoffwechseluntersuchungen in einem Falle von Oesophaguskarcinom, Inaug.-Diss., Berlin 1890. R. v. ENGEL, a. a. O.

1) WEINTRAUD u. LAVES, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 616.

2) V. HARLEY, Ueber den physiologischen Abbau des Traubenzuckers, Du Bois' Archiv, 1893, S. 54 u. ff.

3) Vgl. LIEBEN, Annal. d. Chem. und Pharm., 7. Suppl.-Band, 1870, S. 236. Ueber die Verwendbarkeit dieser Methode zur quantitativen Bestimmung des Acetons vgl. TANIGUTI und E. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 476.

4) LEGAL, Breslauer ärztliche Zeitschr., 1883, No. 3 u. 4. Vgl. auch LE NOBEL, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 18, 1884, S. 9.

Endlich kann man noch das Vermögen des Acetons, frisch gefälltes Quecksilberoxyd zu lösen, zu seinem Nachweis benutzen. Zu diesem Behuf versetzt man eine dritte Probe des Destillats mit einigen Tropfen Sublimat oder Merkurinitrat, fügt alkoholische Kalilauge bis zur stark alkalischen Reaktion hinzu, schüttelt um und filtriert durch ein dichtes Filter. Hat man, event. durch wiederholtes Aufgießen, ein ganz klares Filtrat erhalten, so überschichtet man dasselbe vorsichtig mit Schwefelammonium. Bei Gegenwart von Aceton bildet sich an der Berührungsstelle der beiden Flüssigkeiten ein grauschwarzer Saum von Schwefelquecksilber [1]). Fällt die Probe negativ aus, so kann trotzdem Aceton zugegen sein, denn das Quecksilbersulfid, welches bei Gegenwart von Aceton im Filtrat entsteht, ist in dem beim Zusammentreffen von Natron und Schwefelammonium sich bildenden Natriumsulfid nicht ganz unlöslich. Nach SALKOWSKI [2]) tropft man daher zweckmäßig in diesem Falle zu dem auf Aceton zu prüfenden Destillat frisch gefälltes, gut ausgewaschenes und in Alkohol suspendiertes Quecksilberoxyd, bis ein Teil desselben ungelöst bleibt, filtriert sorgfältig und überschichtet dann das Filtrat mit Schwefelammonium.

Uebrigens kommen nach SALKOWSKI sämtliche genannten Reaktionen auch dem Aldehyd zu, welcher indessen im Harn niemals angetroffen wird.

Die Acetessigsäure sucht man im Harn direkt auf nach dem zuerst von GERHARDT [3]) angegebenen Verfahren. Doch ist zu bemerken, daß der Urin ganz frisch untersucht werden muß, da sich beim Stehen desselben die Acetessigsäure auffallend schnell zersetzt.

Man giebt zum Urin tropfenweise eine nicht zu konzentrierte Lösung von Eisenchlorid, solange noch ein Niederschlag von Eisenphosphat entsteht. Diesen filtriert man ab und setzt zum Filtrat noch ein wenig Eisenchlorid hinzu. Bei Gegenwart von Acetessigsäure erhält man eine bordeauxrote Lösung von acetessigsaurem Eisen, welche bei längerem Stehen abblaßt.

Da aber auch andere Stoffe eine ähnliche Reaktion geben, und zwar besonders diejenigen Substanzen, welche nach der Einnahme gewisser Arzneikörper, wie Antipyrin, Kaïrin und Thallin, im Harn auftreten, so ist es unter Umständen angezeigt, die Acetessigsäure zunächst aus dem Urin zu isolieren. Man säuert denselben zu diesem Behufe stark mit Schwefelsäure an und nimmt die Acetessigsäure in Aether auf, worauf sich beim Durchschütteln des Aethers mit sehr verdünnter Eisenchloridlösung die untere wäßrige Schicht, wenigstens für kurze Zeit, schön violett bis bordeauxrot färbt.

Für den Nachweis der Oxybuttersäure ist zu bemerken, daß man dieselbe nur in Harnen zu erwarten hat, welche auch die Reaktion auf Acetessigsäure geben. Es würde also zunächst immer erst auf letztere zu prüfen sein. Außerdem zeigen solche Harne nach dem

---

1) Vgl. GUNNING, Journ. de pharm. et de chim., Bd. 4, 1881, S. 30.

2) Vgl. E. SALKOWSKI, Ueber die Untersuchung des Harns auf Aceton, Pflüger's Arch., Bd. 56, 1894, S. 345.

3) GERHARDT, Wiener med. Presse, Bd. 28, 1865, S. 673. Vergl. auch v. JAKSCH, Prager Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 3, 1882, S. 17 sowie Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 486.

Vergären und der Klärung mit neutralem Bleiacetat eine mehr oder weniger starke Linksdrehung.

Die Gegenwart von β-Oxybuttersäure ist festgestellt, wenn das Destillat eines stark mit Schwefelsäure angesäuerten Harns α-Krotonsäure enthält (vergl. S. 333). Zum Nachweis[1]) der letzteren dampft man den diabetischen Harn nach dem Vergären mit Hefe zum Syrup ein, setzt das gleiche Volumen konzentrierter Schwefelsäure hinzu und destilliert ohne Kühlung. Sind hierbei aus der Oxybuttersäure einigermaßen erhebliche Mengen Krotonsäure entstanden, so krystallisiert dieselbe in der stark abgekühlten Vorlage aus dem Destillat heraus und kann nach dem Abpressen zwischen Fließpapier an ihrem Schmelzpunkt (72° C) erkannt werden.

Geringe Mengen Krotonsäure bleiben dagegen auch beim Abkühlen in Lösung und müssen daher aus dem Destillat erst mittels Aethers ausgeschüttelt werden. Nach dem Abdunsten desselben erhält man dann die Krotonsäure, allerdings verunreinigt, namentlich durch Benzoësäure, aus der Spaltung der Hippursäure stammend, und durch Phenole, welche Beimengungen sich indessen durch Auswaschen mit kaltem Wasser leicht von der Krotonsäure entfernen lassen.

Außer den Spuren von Traubenzucker, auf welche oben hingewiesen wurde, kommt ferner ein dextrinartiges Kohlehydrat unbekannter Herkunft[2]) in jedem normalen Harn vor.

Hierfür spricht zunächst die Thatsache, daß sich in fast allen Harnen nach halbstündigem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure eine erhebliche Zunahme ihres Reduktionsvermögens gegen alkalische Kupferlösung feststellen läßt[3]). Auch die Nylander'sche Wismutprobe, welche im normalen Harn vor dem Kochen völlig negativ ausfällt, tritt nunmehr stark ein.

Ferner scheiden sich aus dem Harn während des Kochens mit der Mineralsäure in recht erheblicher Menge braune Flocken — Huminsubstanzen — ab, deren Auftreten man stets beobachtet, wenn irgend-

1) Vergl. Külz, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 334—336. Nach Minkowski läßt sich die Oxybuttersäure auch als solche aus dem vergorenen Harn mittels Alkohols und Aethers extrahieren und durch die Darstellung ihres Silbersalzes erkennen. Vergl. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 18, 1884, S. 41.

2) Nach Luther entstammt das dextrinartige Kohlehydrat des Urins am wahrscheinlichsten der sekretorischen Thätigkeit der Harnblasenschleimhaut. Vgl. E. Luther, Methoden der Untersuchung des Harns auf Zucker, und über das Vorkommen von Kohlehydraten im normalen Harn, Berlin, Grosser, 1890, S. 52. Indessen scheint die Substanz auch im Blute gesunder Menschen und Rinder vorzukommen. Vgl. E. Freund, Ueber das Vorkommen von tierischem Gummi in normalem Blute, Centralbl. f. Physiol., 1892, No. 12, S. 345.

3) Flückiger, Untersuchungen über die Kupferoxyd reduzierenden Substanzen des normalen Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 333—340. F. Moritz, Ueber die Kupferoxyd reduzierenden Substanzen des Harns unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46, 1890, S. 217. E. Salkowski, Ueber den Nachweis der Kohlehydrate im Harn und die Beziehung derselben zu den Huminsubstanzen, ebendas., Bd. 17, 1893, S. 236—239.

welche Kohlehydrate mit verdünnten Mineralsäuren längere Zeit gekocht werden, weil sich der anfänglich gebildete Zucker allmählich in Lävulinsäure, Ameisensäure und Huminsubstanzen zersetzt[1]). Daß auch diese beim Kochen des angesäuerten Harns sich abscheidenden Huminsubstanzen vorwiegend Abkömmlinge von Kohlehydraten sind, kann nicht wohl bezweifelt werden[2]), wiewohl auch andere Harnbestandteile an ihrer Bildung beteiligt scheinen[3]), denn Huminsubstanzen entstehen bei anhaltendem Kochen mit Mineralsäuren nicht nur aus Kohlehydraten, sondern auch aus Phenolen und anderen aromatischen Verbindungen, sowie besonders aus Humus, Torf und Braunkohle[4]). Dieser verschiedenen Herkunft entsprechend weichen denn auch die Huminkörper in ihrer Zusammensetzung erheblich von einander ab. Gemeinsam dagegen ist ihnen die Eigenschaft, beim Schmelzen mit Kalihydrat Protokatechusäure zu liefern. Sind ferner im Moment ihrer Bildung, wie z. B. im Harn, Ammoniaksalze zugegen, so nehmen sie Stickstoff in ihr molekulares Gefüge auf. Deshalb muß der Stickstoffgehalt der Huminkörper als ein zufälliger und unwesentlicher betrachtet werden[5]).

Weiter ist bemerkenswert, daß bei der Fäulnis des Harns das Auftreten von flüchtigen Fettsäuren, namentlich von Essigsäure, zu beobachten ist, deren Herkunft ebenfalls auf eine Zersetzung von Kohlehydraten bezogen werden muß[6]).

Thatsächlich ist neuerdings die Isolierung einer dextrinartigen Substanz aus dem Harn, mit Hilfe einer Beobachtung von Baumann[7])

---

1) M. Conrad und M. Guthzeit, Untersuchungen über die Einwirkung verdünnter Säuren auf Traubenzucker und Fruchtzucker, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 19, 1886, S. 2569. Hier findet sich die ältere Litteratur angeführt.

2) L. v. Udránszky, Ueber die Beziehung einiger in dem Harne bereits vorgebildeter, oder daraus durch einfache Prozeduren darstellbarer Farbstoffe zu den Huminsubstanzen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 545—560 sowie Bd. 12, 1888, S. 33 u. ff. Vgl. ferner E. Salkowski, Ueber den Nachweis der Kohlehydrate im Harn und die Beziehung derselben zu den Huminsubstanzen, ebendas., Bd. 17, 1893, S. 233.

3) E. Salkowski, a. a. O., S. 234 sowie S. 268—269.

4) Die Litteratur über Huminsubstanzen findet sich bei L. v. Udránszky, a. a. O., Bd. 12, 1888, S. 34 ff.

5) Vgl. L. v. Udránszky, a. a. O. S. 44.

6) Neubauer in Neubauer und Vogel's Harnanalyse, 7. Aufl., 1876, S. 8. E. Salkowski, Ueber die Bildung von flüchtigen Fettsäuren bei der ammoniakalischen Harngärung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 264. Vgl. auch Bd. 17, 1893, S. 229—232, sowie Taniguti, ebendas., Bd. 14, 1890, S. 481.

7) Baumann, Ueber eine einfache Methode der Darstellung von Benzoësäureäthern, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 19, 1886, S. 3218. Ferner: Wedenski, Zur Kenntnis der Kohlehydrate im normalen Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 122. L. Kueny, Ueber Benzoësäureester der Kohlehydrate, ebendas., Bd. 14, 1890, S. 330. Salkowski, ebendas., Bd. 17, 1893, S. 253. Baisch, Ueber die Natur der Kohlehydrate des normalen Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 193 und Bd. 19, 1895, S. 339. Hier findet sich die übrige Litteratur.

bewerkstelligt worden [1]). Giebt man nämlich zum 3—4-fach verdünnten Urin Benzoylchlorid und Natronlauge, so bilden sich die unlöslichen Benzoësäureester aller vorhandenen Kohlehydrate, welche nach dem Abfiltrieren in eine stark abgekühlte alkoholische Lösung von Natriumäthylat eingetragen werden, wodurch ihre Verseifung erfolgt. Die Flüssigkeit wird dann mit soviel Schwefelsäure versetzt, daß saures Natriumsulfat entsteht, und enthält nunmehr außer diesem Salz nur noch die freien Kohlehydrate und Benzoësäure. Letztere läßt sich durch Ausschütteln mit Aether entfernen, während das Natriumbisulfat durch Zusatz einer gerade hinreichenden Menge von Alkohol vollkommen ausgefällt wird. Nach dem Filtrieren und dem Abdunsten des Alkohols erhält man endlich eine gelb bis bräunlich gefärbte Lösung, in welcher neben der geringen Menge Traubenzucker des normalen Harns namentlich eine dextrinartige Substanz enthalten ist.

Diese ist übrigens bereits früher von Landwehr [2]) durch Abscheidung mittels ihrer unlöslichen Kupferverbindung aus dem Harn gewonnen und als identisch mit dem **tierischen Gummi** (Vgl. Teil I, S. 36) erkannt worden, was indessen erst durch die neueren Untersuchungen von Wedenski und von Baisch mehr Beachtung gefunden hat.

Das tierische Gummi läßt sich nicht nur durch Kupfersulfat und Natronlauge, sondern auch durch starken Alkohol aus der gemeinschaftlichen Lösung der Kohlehydrate des Harns ausfällen. In Wasser aufgenommen giebt die Substanz weder Glykogen- noch Eiweißreaktionen und reduziert alkalische Kupferlösung nicht im geringsten, wohl aber giebt sie die Reaktion mit α-Naphtol und Schwefelsäure, ist schwach rechtsdrehend und läßt sich durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in eine alkalische Kupfer- und Wismutlösungen reduzierende Verbindung überführen, während gleichzeitig eine Abscheidung von braunen Huminsubstanzen erfolgt.

Nach der Abscheidung des tierischen Gummis durch starken Alkohol ist nun aber außer der Glykose des normalen Harns noch ein weiteres alkohollösliches Kohlehydrat in der Flüssigkeit vorhanden, welches nicht Traubenzucker ist. Denn nach dem Abdunsten des Alkohols, Aufnehmen in Wasser und Vergärung mit Hefe bleibt stets ein Kohlehydrat zurück, welches sich nicht vergären läßt, dagegen alkalische Kupferlösung reduziert und mit Phenylhydrazin ein gut krystallisierendes Osazon liefert. Da ferner die Substanz stickstoffhaltig ist [3]), so scheint es nicht unwahrscheinlich, daß sie zu jenen amidartigen Verbindungen gehört, welche Derivate von Zuckerarten sind und zum Glykosamin in Beziehung stehen (vgl. Teil I, S. 38 und 58). Hiermit ist allerdings die neuere Behauptung von Baisch [4]) nicht in Einklang zu bringen, daß die fragliche Substanz „Isomaltose“ sei.

In einzelnen seltenen Fällen wurden in diabetischen Harnen beträchtliche Quantitäten eines eigentümlichen **linksdrehenden**

1) Vgl. Baisch, a. a. O. Bd. 19, 1895, S. 343 ff.

2) Landwehr, Tierisches Gummi, ein normaler Bestandteil des menschlichen Harns, Centralbl. f. d. mediz. Wissenschaften, 1885, Nr. 21, S. 369.

3) Baisch, a. a. O., Bd. 19, 1895, S. 367. Vgl. auch Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 249.

4) Baisch, a. a. O., Bd. 20, 1895, S. 249.

Zuckers gefunden, dessen Entstehungsweise völlig dunkel ist. Die betreffenden Patienten hatten bisweilen daneben Traubenzucker im Harn, in anderen Fällen scheint der fragliche Zucker allein vorhanden gewesen zu sein. Da die Menge des linksdrehenden Zuckers mit der Zufuhr von stärkemehlhaltiger Nahrung wächst [1]), muß man annehmen, daß er aus einer Umformung von Traubenzucker hervorgeht. Nach den eingehenden Untersuchungen von KÜLZ [2]) besitzt die gereinigte Substanz, welche einen farblosen Syrup vorstellt, die Zusammensetzung $C_6H_{12}O_6$, reduziert alkalische Metallsalzlösungen, vergärt mit Hefe, wenn auch auffallend langsam, und liefert mit Phenylhydrazin ein bei 205° C schmelzendes Osazon. Dennoch ist der Zucker nach KÜLZ nicht zweifellos als Lävulose anzusprechen, da er durch basisch essigsaures Blei gefällt wird, was bei der Lävulose nicht zutrifft.

Ferner ist von LEO [3]) in diabetischen Harnen linksdrehender Zucker gefunden worden, welcher sich von dem beschriebenen durch seine Unfähigkeit, mit Hefe in Gärung zu geraten, unterscheiden soll, sonst aber damit im wesentlichen übereinstimmt. Ob thatsächlich Differenzen zwischen beiden Zuckern bestehen, muß durch weitere Untersuchungen festgestellt werden. Jedenfalls ist das Vorkommen von zwei verschiedenen linksdrehenden Zuckern im diabetischen Harn wenig wahrscheinlich.

In vielen Früchten und Pflanzen, und daher auch im Bier [4]) kommen außer den gewöhnlichen Zuckern auch die Muttersubstanzen von Zuckern mit 5 Kohlenstoffatomen, namentlich der Xylose und Arabinose vor, welche letztere man als **Pentaglykosen** oder Pentosen ($C_5H_{10}O_5$) zusammenfaßt (vgl. Teil I, S. 52). Diese sind vom Menschen nur unvollkommen assimilierbar und erscheinen nach dem Eingeben selbst kleiner Mengen, wenigstens teilweise, im Harn. Deshalb kann man nach dem Genuß von Kirschen und gedörrten Pflaumen, welche fünfwertige Zucker oder deren Muttersubstanzen, die sogenanten Pentosane (Pektinstoffe, Pflanzengummi) enthalten, häufig eine typische Reduktion von alkalischer Kupferlösung im Harn konstatieren, welche nicht auf die Gegenwart von Traubenzucker, sondern von Pentosen zu beziehen ist [5]). Bei gewissen Individuen scheint die Fixierung der fünfwertigen Zucker besonders mangelhaft zu sein.

---

1) J. SEEGEN, Ein Fall von Lävulose im diabetischen Harn, Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1884, S. 753 und „Studien über den Stoffwechsel“, 1887.

2) Vgl. KÜLZ, Ueber das Vorkommen einer linksdrehenden wahren Zuckerart im Harn, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 228. Hier finden sich die älteren Angaben von GORUP-BESANEZ, K. ZIMMER, F. RÖHMANN und J. SEEGEN besprochen. Vgl. ferner schon VENTZKE, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 25, 1842, S. 79.

3) LEO, Zur Kenntnis der reduzierenden Substanzen in diabetischen Harnen, Virchow's Arch., Bd. 107, 1887, S. 99 sowie Deutsch. med. Wochenschr., 1886, No. 49.

4) Vgl. LINTNER und DÜLL, Ueber die chemische Natur des Gerstengummis, Zeitschr. f. angewandte Chem., 1891, Heft 18.

5) W. EBSTEIN, Einige Bemerkungen über das Verhalten der Pentaglykosen im menschlichen Organismus, Virchow's Arch., Bd. 129, 1892, S. 401—412 sowie Bd. 132, 1893, S. 368.

Daß dies unter anderem für manche Diabetiker zutrifft, ist leicht verständlich. Kaninchen und Hühner dagegen vermögen größere Mengen von Pentosen zu assimilieren, immerhin aber werden dieselben auch von diesen Tieren niemals vollständig im Organismus festgehalten [1]).

Seitdem bekannt ist, daß bei der Spaltung des aus dem Pankreas isolierten Nukleoglykoproteïdes (vgl. S. 115) eine Pentaglykose entsteht, scheint die Vermutung gerechtfertigt, daß bisweilen die im Harn aufgefundenen Pentosen nicht mit der Nahrung eingeführt werden, sondern aus dem Organismus selbst stammen. Man könnte ihre Gegenwart im Urin auf eine abnorm vermehrte Bildung und Zersetzung, oder aber auf eine mangelhafte Oxydation des in Rede stehenden Pankreas-Nukleoglykoproteïdes zurückführen. Einige der beschriebenen Fälle von Pentosurie weisen thatsächlich mit aller Entschiedenheit auf eine derartige Genese der Pentaglykosen hin [2]).

Die Gegenwart schon der geringsten Mengen von Pentaglykosen wird speciell durch eine von TOLLENS angegebene Reaktion erkannt, welche darauf beruht, daß die fünfwertigen Zucker schon beim gelinden Erwärmen mit starker Salzsäure Furfurol abspalten, welches mit Phloroglucin eine kirschrote Färbung giebt. Nach SALKOWSKI [3]) läßt sich diese Probe im Harn in der Weise anstellen, daß man etwas Phloroglucin unter Erwärmen in 5—6 ccm rauchender Salzsäure auflöst, so daß ein kleiner Ueberschuß der Substanz ungelöst bleibt, die Flüssigkeit in zwei gleiche Portionen teilt und nach dem Erkalten die eine Hälfte zu einem halben Kubikcentimeter des zu prüfenden Harns, die andere Hälfte dagegen zu einer gleichen Menge normalen Urins giebt, nachdem man die Harne zweckmäßig mit Tierkohle entfärbt hat. Stellt man sodann beide Gläschen in ein Becherglas mit siedendem Wasser, so zeigt der pentaglykosehaltige Harn in wenig Augenblicken einen intensiv roten oberen Saum, von dem sich bald die Färbung nach unten ausbreitet, während der normale Harn seine Farbe kaum verändert. Verdünnt man die rote Flüssigkeit mit dem gleichen Volumen Wasser, so läßt sich der Farbstoff in Amylalkohol aufnehmen. Dieselbe Reaktion mit Phloroglucin und Salzsäure giebt allerdings auch die Glykoronsäure [4]).

---

1) E. SALKOWSKI, Ueber das Verhalten der Pentosen im Tierkörper, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1893, No. 11, S. 193. Vgl. auch M. CREMER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1892, S. 536.

2) Vgl. E. SALKOWSKI, Ueber die Pentosurie, eine neue Anomalie des Stoffwechsels, Berliner klin. Wochenschr., 1895, No. 17. F. BLUMENTHAL, Berliner klin. Wochenschr., 1895, No. 26. E. KÜLZ u. J. VOGEL, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 14, 1896, S. 189.

3) E. SALKOWSKI und JASTROWITZ, Ueber eine bisher nicht beobachtete Zuckerart im Harn, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1892, Nr. 19. E. SALKOWSKI, Ueber das Vorkommen der Pentaglykosen im Harn, ebendas., No. 32. Der Nachweis der Pentaglykosen mittels Phenylhydrazins findet sich beschrieben bei E. SALKOWSKI, Ueber die Pentosurie etc., Berliner klin. Wochenschr., 1895, No. 17, Sep. S. 2 ff.

4) WHEELER und TOLLENS, Untersuchungen über den Holzgummi, Annal. der Chem. und Pharm., Bd. 254, 1889, S. 333. GÜNTHER, DE CHALMOT und TOLLENS, Ueber die Bildung von Furfurol aus Glykoronsäure etc., Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 25, 1892, S. 2569.

Sind in pentosehaltigen Harnen aber nur einigermaßen größere Quantitäten dieser Substanzen vorhanden, so zeigen außerdem die Urine ausgebildete Reduktionsfähigkeit, wenigstens gegen alkalische Kupferlösung. Trotzdem aber fällt die Gärungsprobe negativ aus. Erhitzt man ferner die betreffenden, mit essigsaurem Phenylhydrazin versetzten Harne längere Zeit (ca. 1 $^1/_2$ Stunde) im Wasserbad, so bilden sich die nadelförmigen Krystalle der Osazone der Pentaglykosen, von denen diejenigen der Arabinose und Xylose bei 159° C schmelzen. Eine schwache Rechtsdrehung des Urins ist nur bei Anwesenheit von Xylose zu beobachten, während die Arabinose optisch inaktiv ist.

Milchzucker ($C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$) tritt zeitweise, wie es scheint, bei allen Frauen und weiblichen Tieren am Ende der Schwangerschaft im Harn auf. Ferner ist diese Erscheinung in den ersten Tagen nach der Geburt bei Frauen sehr häufig beobachtet worden [1]). Als Ursache der Laktosurie muß eine auch unter physiologischen Verhältnissen häufig vorkommende mechanische Stauung des Sekretes der Milchdrüse betrachtet werden, wodurch die Resorption des Milchzuckers in die Säftemasse erfolgt [2]). Hiermit stimmt vor allem die Erfahrung, daß die Ausscheidung von Milchzucker besonders reichlich bei Frauen zu beobachten ist, welche nicht stillen, das Säugegeschäft unterbrechen, oder bei denen die Milch in großem Ueberschuß vorhanden ist. Daher gilt die Laktosurie geradezu als ein Kennzeichen vortrefflicher Ammen [3]).

Die leichte Entstehung der Milchzuckerausscheidung im Puerperium hat man dadurch erklären wollen, daß der aus der Brustdrüse resorbierte Milchzucker nicht die Leber passiert, hier also nicht als Glykogen festgehalten werden kann. Da somit die Laktose im großen Kreislauf sogleich den Nieren zuströmt, würde sie von diesen Organen als überschüssiger Zucker in den Harn befördert.

Diese Erklärung der Laktosurie scheint indessen nicht mehr zutreffend, seitdem neuere Untersuchungen festgestellt haben, daß die Doppelzucker und somit auch die Laktose überhaupt nicht als solche assimilierbar sind. Es scheint vielmehr, daß dieselben vor ihrer Aufnahme in die Säfte entweder im Darm oder in der Darmwand in

1) Das sehr häufige Auftreten eines Zuckers im Harn während des Puerperiums hat zuerst Heller beobachtet. Vgl. Heller, Sitzungsber. d. Ges. d. Aerzte in Wien, Oktober 1849. Ferner: Blot, Gazette hebdom., 1855, S. 720. Die übrige Litteratur findet sich bei F. Hofmeister, Ueber Laktosurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 101. Dieser bestimmte den fraglichen Zucker zuerst als Milchzucker. Vgl. ferner Johannowsky, Ueber den Zuckergehalt des Harns der Wöchnerinnen, Arch. f. Gynäk., Bd. 12, 1877, S. 448. Kaltenbach, Laktosurie der Wöchnerinnen, Zeitschr. f. Gynäk. und Geburtsk., Bd. 4, 1879, S. 161 sowie Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 360.

2) Heller, a. a. O. Kirsten, Monatshefte f. Geburtskunde, Bd. 9, 1857, S. 437, und besonders Sinéty, Gaz. méd. de Paris, 1873, S. 573 und 599. Vgl. ferner Ney, Ueber das Vorkommen von Zucker im Harn der Schwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen, Inaug.-Diss. Basel, 1889 sowie Arch. f. Gynäk., Bd. 35, 1889, S. 239. Luther, Methoden der Untersuchung des Harns auf Zucker etc., Berlin, Grosser, 1890, S. 48 und 52.

3) Ney, a. a. O.

Monosaccharide gespalten werden müssen, falls sie nicht der Ausscheidung durch die Nieren anheim fallen sollen. Hierfür sprechen sowohl die schon mitgeteilten Versuche von VOIT[1]), daß der Rohrzucker, im Gegensatz zu den Monosacchariden, kein direkter Glykogenbildner ist, und ferner die ausgedehnten Versuche von DASTRE[2]) gerade mit Milchzucker.

Dieser Forscher sah Hunden und Kaninchen intravenös beigebrachten Milchzucker fast in seiner ganzen Menge im Harn wieder auftreten, auch wenn er verhältnismäßig kleine Dosen injizierte. Entsprechend gestaltete sich das Resultat, als DASTRE die Extremitäten eines noch lebenden Hundes sowie ein schlagendes Schildkrötenherz unter Zusatz von Milchzucker künstlich durchblutete. Während bei gleichen Versuchen mit vorher invertierter Laktose die Komponenten derselben während der Durchblutung aus dem Kreislauf verschwanden, fand sich, bei Anwendung von Milchzucker selbst, dieser in der Blutflüssigkeit in seiner ganzen Menge wieder vor.

Der Nachweis von Milchzucker ist im Harn nicht direkt zu führen, vielmehr muß die Laktose zunächst aus dem Urin isoliert werden. Zu diesem Zwecke kann man nach HOFMEISTER[3]) in der Weise verfahren, daß der frische Harn direkt mit neutralem Bleiacetat und Ammoniak sorgfältig und vollkommen ausgefällt wird, so daß das Filtrat keine Drehung mehr zeigt. Den ausgewaschenen Niederschlag suspendiert man in Wasser, zersetzt ihn mit Schwefelwasserstoff, entfernt die frei gewordene Salzsäure und Phosphorsäure aus der Flüssigkeit durch Schütteln mit Silberoxyd und filtriert von den Silbersalzen nebst dem überschüssigen Silberoxyd ab. Im Filtrat wird durch abermaliges Einleiten von Schwefelwasserstoff das gelöste Silber niedergeschlagen und nach dem Abfiltrieren des Schwefelsilbers die noch vorhandene saure Reaktion der Lösung durch Zusatz von etwas überschüssigem Bariumkarbonat abgestumpft. Die nunmehr stark eingedampfte, aber nicht syrupöse Flüssigkeit wird nach dem nochmaligen Filtrieren mit so viel 90-proz. Alkohol versetzt, daß ein flockiger Niederschlag entsteht. Aus dem alkoholischen Filtrat setzen sich nach dem vorsichtigen Abdunsten und Stehen über Schwefelsäure Krystalle von Milchzucker ab, welche durch Ausziehen der getrockneten Substanz mit kochendem 70-proz. Alkohol, wobei die den Krystallen anhängende schmierige Substanz ungelöst zurückbleibt, sowie durch Umkrystallisieren aus Wasser völlig farblos und aschefrei erhalten werden können.

Zur Identifizierung des Milchzuckers kann zunächst seine Krystallform dienen, sowie seine Unlöslichkeit in absolutem Alkohol, ferner seine Löslichkeit in siedendem Weingeist von 70 Proz., die Abgabe des Krystallwassers bei 130° C, das Schmelzen der wasserfreien Substanz bei 203° C, die Darstellung des genau bei 200° C schmelzenden Laktosazons, die schwierige Vergärung mit Hefe, die Ueberführung in

1) Vgl. Teil I, S. 267.

2) A. DASTRE, Arch. de Physiol., Bd. 21, 1891, S. 718 sowie Compt. rend. soc. biol., Bd. 41, 1891, S. 145. Ferner: Umformung des Milchzuckers im Organismus, Mémoire à l'académie de science, Bd. 22, 1892, S. 103.

3) F. HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 104—108.

schwer lösliche Schleimsäure durch Oxydation mit Salpetersäure, die Reduktionsfähigkeit gegenüber alkalischer Kupfer- und Wismutlösung einerseits, andererseits aber die Indifferenz gegen Barfoed's Reagens, sowie endlich die Feststellung, daß der dargestellte Zucker durch halbstündiges Kochen mit verdünnter Salzsäure eine Steigerung seiner Rechtsdrehung und seines Reduktionsvermögens erfährt.

Ein großer Teil dieser Reaktionen läßt sich natürlich auch in der durch Fällung des Harns mittels Bleiacetats und Ammoniaks mit nachfolgender Zersetzung des Niederschlages durch Schwefelwasserstoff gewonnenen Milchzuckerlösung anstellen, so daß für den bloßen Nachweis der Laktose in den meisten Fällen die immerhin langwierige Reindarstellung der Krystalle umgangen werden kann. Immerhin hat man bei Anstellung der Reaktionen zu beachten, daß sich in dieser wäßrigen Milchzuckerlösung auch die geringen Traubenzuckermengen des normalen Harns befinden.

Die esterartigen **gepaarten Glykoronsäuren** (vergl. Teil I, S. 213) sind keine Bestandteile des normalen oder pathologischen Harns. Denn derselbe giebt nicht die oben beschriebene Phloroglucin-Salzsäure-Reaktion von Tollens, welche den Pentosen und der Glykoronsäure gemeinsam ist (vergl. S. 342). Letztere wird vielmehr nur nach der Einführung fremder, der gewöhnlichen Nahrung nicht zugehöriger Stoffe, und zwar mit diesen oder ihren Oxydationsprodukten gepaart, im Harn angetroffen, wodurch eine Entgiftung dieser an sich dem Organismus schädlichen Substanzen herbeigeführt wird. Hierüber ist schon früher ausführlich berichtet worden.

Da die gepaarten Glykoronsäuren auch im Harn von ausgehungerten Tieren nach der Einführung der in Frage kommenden heterogenen Stoffe reichlich gefunden werden, läßt sich schließen, daß diese Säure gleich dem ihr verwandten Traubenzucker nicht nur aus den genossenen Kohlehydraten, sondern auch aus den stickstofffreien Atomkomplexen der Eiweißstoffe hervorgehen kann [1]). Man muß sich vorstellen, daß im Bedürfnisfalle zunächst aus dem Glykogen oder aber, falls dieses fehlt, aus den Eiweißstoffen der Gewebe Traubenzucker entsteht, welcher mit den giftigen Substanzen unter Sauerstoffaufnahme zu indifferenten Glykoronsäureestern zusammentritt. Eine weitere Oxydation der Glykoronsäure aber wird durch ihre Anlagerung an die schwer oxydierbaren Fremdkörper verhindert, wie ja auch das sonst leicht verbrennbare Glykokoll und der Aethylalkohol durch die Paarung mit der schwer oxydierbaren Benzoësäure, beziehungsweise mit der unverbrennlichen Schwefelsäure unverändert den Organismus durchwandern (vgl. Teil I, S. 212).

In Bezug auf die neueren Untersuchungen Schmiedeberg's (vgl. Teil I, S. 38) muß man endlich daran denken, ob nicht vielleicht auch als die Muttersubstanz der Glykoronsäure die bereits öfter erwähnte Chondroïtinschwefelsäure des Knorpels zu betrachten ist, welche ja bei der künstlichen Zersetzung Glykoronsäure liefert. Schmiedeberg hält es für möglich, daß der Knorpel nicht nur die Bildungsstätte und das Reservoir für die Chondroïtinschwefelsäure,

---

1) H. Thierfelder, Ueber die Bildung von Glykoronsäure beim Hungertier, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 163. Vgl. indessen auch E. Nebelthau, Zur Kenntnis der Glykoronsäurebildung während der Karenz, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1891, S. 130.

sondern zugleich auch für die Glykoronsäure ist. Diese Anschauung würde sehr an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn es gelingen sollte, die Chondroïtinschwefelsäure auch in anderen Organen als im Knorpel nachzuweisen. Vorderhand ist allerdings nicht einzusehen, wie die bekannten Paarlinge der Glykoronsäure, wenn sie in die Säftemasse treten, in ihrer ganzen Menge mit der Knorpelsubstanz in Berührung kommen sollen.

Glykoronsäureester führende Harne drehen ausnahmslos links, obgleich die Glykoronsäure selbst rechtsdrehend ist. Ferner reduzieren die meisten dieser Harne alkalische Kupfer- und Wismutlösungen wie bei der Gegenwart von Traubenzucker; hiervon machen indessen diejenigen Urine eine Ausnahme, welche Glykoronsäureverbindungen des Butylchlorals, Phenols, Kamphers und einzelner anderer Stoffe enthalten.

Der Nachweis der Glykoronsäure gelingt erst nach der Isolierung ihrer Verbindungen aus dem Harn, worauf die freie Glykoronsäure aus ihren Estern durch Behandlung derselben mit überhitztem Wasser von 120—140° C, weniger zweckmäßig durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure abgespalten und identifiziert werden kann.

Die Reindarstellung der gepaarten Glykoronsäuren aus dem Urin ist in verschiedener Weise durchgeführt worden [1]). Im allgemeinen aber benutzt man die Löslichkeit derselben in reinem oder mit Schwefelsäure angesäuertem Alkohol, sowie ihre Eigenschaft, durch Bleisalze aus wäßriger Lösung mit oder ohne Ammoniak gefällt zu werden, worauf durch Zerlegung des Bleiniederschlages mittels Schwefelwasserstoffs die Glykoronsäureverbindungen in Freiheit gesetzt werden. Dieselben bleiben bei der nun folgenden Uebersättigung der reichlich Schwefelsäure und Phosphorsäure enthaltenden Flüssigkeit mit Baryt in Lösung und werden nach der Entfernung des überschüssigen Baryts durch Kohlensäure und dem Abfiltrieren der ausgefallenen Barytsalze als esterglykoronsaure Barytsalze mittels Alkohols gefällt. Nimmt man diese Barytsalze in Wasser auf und zersetzt dieselben vorsichtig mit Schwefelsäure, so scheiden sich nach der Entfernung des Bariumsulfats die gepaarten Glykoronsäuren, welche meist schön krystallisieren, beim Eindunsten ab.

In manchen Fällen gestaltet sich die Darstellung der gepaarten Glykoronsäuren viel einfacher. Besonders leicht ist die Reingewinnung der Euxanthonglykoronsäure $C_{19}H_{16}O_{10}$, auch Euxanthinsäure oder Porrissäure genannt [2]). Das Magnesiumsalz dieser Säure

1) Vergl. die Litteraturangaben Teil I, S. 213.

2) Erdmann (Journ. f. prakt. Chem., Bd. 33, 1844, S. 90 sowie Bd. 37, 1846, S. 385) erkannte die Euxanthinsäure zuerst als eine gepaarte Verbindung. Schmid (Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 93, 1855, S. 88) fand dann, daß der eine Paarling der Euxanthinsäure alkalische Kupferlösung reduziert. Durch Baeyer (Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 155, 1870, S. 257) und besonders durch Spiegel (Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 15, 1882, S. 1964) wurde dann die Natur der Euxanthinsäure genauer festgestellt. Neuere Untersuchungen der Euxanthonglykoronsäure stammen von E. Külz, Zur Kenntnis des Indischgelb und der Glykoronsäure, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 475 und von Thierfelder, Untersuchungen über die Glykoronsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 388.

ist der Hauptbestandteil der aus Ostindien und China eingeführten wertvollen Malerfarbe, des Indischgelbs, Jaune indien, Piuri oder Puree. Dieser Farbstoff ist offenbar tierischen Ursprungs und soll nach einer Angabe aus Kamel- oder Elephantenharn gewonnen werden, nachdem die Tiere mit Mangoblättern gefüttert worden sind. In der That findet sich in dem Farbstoff neben der Euxanthinsäure ein wenig Hippursäure [1]).

Zur Isolierung der Euxanthonglykoronsäure zerreibt man das käufliche Puree mit Wasser zu einem dünnen Brei, digeriert mit Salzsäure, filtriert und entfernt die anhaftende Säure durch Waschen mit Wasser. Die in Wasser unlösliche Euxanthinsäure wird dann in heißem Alkohol gelöst, aus welchem sie sich beim Erkalten in schönen gelben Nadeln abscheidet. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol genügt, um sie völlig rein zu erhalten.

Die Euxanthonglykoronsäure spaltet sich beim einstündigen Behandeln mit gespannten Wasserdämpfen von 125° C in das ketonartige, in Aether lösliche Euxanthon $C_{13}H_8O_4$ und in Glykoronsäure. Filtriert man die saure Flüssigkeit von den ungelösten Krystallen des Euxanthons und der unzersetzt gebliebenen Euxanthinsäure ab, so geht beim wiederholten Eindampfen des Filtrats bis zum Syrup mit nachfolgendem Wiederaufnehmen in Wasser die nicht krystallisierbare Glykoronsäure in ihr laktonartiges Anhydrid $C_6H_8O_6$ über, welches sich schließlich aus der stark konzentrierten Lösung in harten monoklinen Krystallen abscheidet, die durch Umkrystallisieren aus warmem Wasser leicht völlig rein gewonnen werden.

Daß Euxanthon, dem tierischen Organismus einverleibt, wirklich im Harn als gepaarte Glykoronsäure wieder erscheint, hat Külz [2]) nachgewiesen, indem er an Hunde und Kaninchen reines Euxanthon, in wenig Alkali gelöst, verfütterte. Im intensiv gelben Harn der Tiere erschien dann regelmäßig Euxanthinsäure, daraus durch Zusatz von Salzsäure abscheidbar.

Bei anderen gepaarten Glykoronsäuren ist der durch überhitzten Dampf abgespaltene Paarling der Glykoronsäure gleich dieser in Wasser löslich. In solchen Fällen geschieht die Abscheidung der Glykoronsäure aus der gemeinsamen Lösung mittels Barytwassers als basisches Barytsalz, aus welchem dann die Glykoronsäure durch Zerlegung mittels Schwefelsäure in Freiheit gesetzt und wie vorher durch wiederholtes Eindampfen in ihr Anhydrid übergeführt werden kann.

Die Glykoronsäure [3]) $COOH-(CH.OH)_4-C{H \atop O}$ (vgl. Teil I, S. 53) bildet einen in Wasser und Alkohol löslichen Syrup, welcher bisher nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Sie dreht ebenso wie ihre gut krystallisierenden Alkalisalze rechts und ist mit Hefe nicht gärungsfähig. Das beim Kochen mit Wasser aus der Glykoronsäure entstehende Anhydrid, das Glykoron $C_6H_8O_6$, welches dicke monokline Tafeln bildet, ist im Gegensatz zur Glykoronsäure

1) E. Külz, a. a. O., S. 481.

2) E. Külz, a. a. O., S. 484.

3) Ueber die Reaktionen der Glykoronsäure vergl. die Teil I, S. 213 citierten Abhandlungen, besonders aber H. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 393—409; Bd. 13, 1889, S. 275—284 u. Bd. 15, 1891, S. 71—76.

in Alkohol unlöslich, schmilzt unter Zersetzung zwischen 160—170° C und geht beim Behandeln mit schwach alkalischem Wasser wieder in Glykoronsäure über. Letztere sowohl als auch ihr Anhydrid reduzieren alkalische Kupfer- und Wismutlösungen und geben die Reaktion mit α-Naphtol und konzentrierter Schwefelsäure, falls man eine Erhitzung der Flüssigkeit vermeidet [1]). Schon beim gelinden Erwärmen mit starker Salzsäure zerfällt die Glykoronsäure unter Abspaltung von Huminsubstanz und von Furfurol, welches bei Gegenwart von Phloroglucin eine kirschrote Färbung der Flüssigkeit bewirkt (vgl. S. 342). Auch in alkalischen Lösungen und selbst beim andauernden Erhitzen mit Wasser ist die Glykoronsäure sehr unbeständig, indem sie sich unter Bildung brauner Produkte zersetzt. Mit essigsaurem Phenylhydrazin erwärmt, giebt die Glykoronsäure eine in gelben Nadeln krystallisierende Verbindung, die bei 114—115° C schmilzt.

Fleischmilchsäure $CH_3 - CH.OH - COOH$ tritt im Harn nur unter pathologischen Verhältnissen auf. Sie muß nach den vorliegenden Untersuchungen in erster Linie als ein normales Zerfallsprodukt der Eiweißstoffe betrachtet werden, welche ihren Stickstoff zum Teil in der Form des milchsauren Ammoniaks austreten lassen (vergl. Teil I, S. 254—257 sowie S. 15). Unterbleibt aus irgend welchen Gründen die weitere Oxydation und Umformung des Ammoniumlaktats zu Harnstoff, so häuft es sich in abnormen Mengen im Blute an und wird deshalb in den Harn befördert. Ob ferner auch Milchsäure aus der Spaltung des Zuckers im Organismus entsteht und so im Urin erscheinen kann, bleibt dahingestellt (vgl. Teil I, S. 268).

Araki [2]) hat in neuerer Zeit versucht, der älteren Anschauung, nach welcher die im Harn auftretende Milchsäure lediglich aus dem Glykogen stammen soll, wieder Geltung zu verschaffen. Indessen sind die von Araki für seine Behauptung beigebrachten Gründe nichts weniger als überzeugend. Dieser Forscher stützt seine Behauptung namentlich auf den Befund, daß mit dem Auftreten von Milchsäure im Harn nach gewissen Vergiftungen auch ein entsprechender Schwund des Körperglykogens zu beobachten sei. Indessen ist ein innerer Zusammenhang zwischen beiden Erscheinungen keineswegs notwendig.

In letzter Instanz wird man somit das Erscheinen von Milchsäure im Harn wohl stets auf eine mangelhafte Oxydation des Ammoniumlaktats in der Leber zurückführen können, wobei als die unmittelbare Veranlassung entweder eine schwere Schädigung beziehungsweise der gänzliche Ausfall der Leberfunktion in Frage kommt (vgl. Teil I, S. 254), oder aber eine allgemeine Herabsetzung der Oxydationsenergie des Organismus [3]), welche nach Respirationsstörungen in der Agonie

1) Vgl. E. Luther, Methoden der Untersuchung des Harns auf Zucker, und über das Vorkommen von Kohlehydraten im normalen Harn, Berlin, Grosser, 1890, S. 38.

2) Araki, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus bei Sauerstoffmangel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 335 sowie Bd. 19, 1895, S. 465.

3) Lehmann, Lehrbuch der physiol. Chemie, 1850, I, S. 103. Vergl. namentlich Araki, Ueber die chemischen Aenderungen der Lebensprozesse infolge von Sauerstoffmangel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891,

sowie nach vielen Vergiftungen zu konstatieren ist. Bei schweren Phosphorintoxikationen wirken wahrscheinlich beide Umstände zusammen.

Dementsprechend hat man bei Tierversuchen eine Ausscheidung von Milchsäure wahrgenommen nach Exstirpation der Leber [1]) und nach Unterbindung der Leberarterie [2]), bei der Atmung in sauerstoffarmen Räumen [3]), in einzelnen Fällen bei der durch Aderlaß erzeugten künstlichen Anämie [4]), regelmäßig dagegen nach der Abkühlung von Warmblütern, bis ihre Körpertemperatur bis auf 28—26 ° C gesunken war [5]), sowie nach Vergiftung mit Kohlenoxyd, Blausäure, Kurare, Strychnin, Morphin, Amylnitrit, Veratrin, Kokaïn, arseniger Säure und Phosphor [6]).

Im menschlichen Harn ist Milchsäure zuerst von SCHULTZEN und RIESS [7]) bei der akuten gelben Leberatrophie, sowie nach Phosphorvergiftung mit Sicherheit nachgewiesen worden. Ferner hat man diese Säure vorübergehend nach starken körperlichen Anstrengungen, namentlich bei Soldaten nach ausgedehnten Märschen, im Urin gefunden, was ohne Zweifel auf Oxydationsstörungen zurückgeführt werden muß [8]). Ferner zeigt sich infolge der stattgehabten Respirationsstörung Milchsäure im Harn von Epileptikern unmittelbar nach einem

---

S. 335 u. S. 546; Bd. 16, 1892, S. 453; Bd. 17, 1893, S. 311; Bd. 19, 1895, S. 422.

1) MINKOWSKI, Ueber den Einfluß der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 21, 1886, S. 41 sowie „Ueber die Ursache der Milchsäureausscheidung nach Leberexstirpation, ebendas, Bd. 31, 1893, S. 214.

2) H. ZILLESSEN, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose in den Organen bei gestörter Cirkulation und bei Blausäurevergiftung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 393—396.

3) ARAKI, a. a. O., Bd. 15, S. 342 – 350; Bd. 19, S. 434—437, 442.

4) IRASAVA, Ueber die Milchsäure im Blut und Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 350. ARAKI, a. a. O., Bd. 19, 1895, S. 424.

5) ARAKI, a. a. O., Bd. 16, 1892, S. 453—458.

6) ARAKI, a. a. O., Bd. 15, S. 351—362 u. S. 546—561, Bd. 17, S. 314—339, Bd. 19, S. 426—434, 438 u. ff. ZILLESSEN, a. a. O.

7) SCHULTZEN u. RIESS, Charité-Annalen, Bd. 15, 1867 sowie „Die akute Phosphorvergiftung und die akute Leberatrophie", Berlin 1869. F. RÖHMANN, Chemische Untersuchung von Harn und Leber bei einem Falle von akuter Leberatrophie, Berliner klin. Wochenschrift, 1888, No. 43, Sep. S. 4. ROSENHEIM, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 15, 1889, S. 444. BADT, Kritische u. klinische Beiträge zur Lehre vom Stoffwechel bei Phosphorvergiftung, Inaug.-Diss., Berlin 1891, S. 50. WIRSING, Akute gelbe Leberatrophie mit günstigem Ausgang, Würzburg 1892. Ueber das Auftreten von Fleischmilchsäure nach Phosphorvergiftung vgl. auch MÜNZER und PALMA, Ueber den Stoffwechsel des Menschen bei Kohlendunstvergiftung, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 15, 1894, Sep. S. 13.

8) LEHMANN, Lehrbuch der physiol. Chemie, 1850, I, S. 103. SPIRO, Beiträge zur Physiologie der Milchsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 117. COLASANTI und MOSCATELLI, Chem. Centralbl., 1888, S. 758 sowie „Ueber den Milchsäuregehalt des menschlichen Harns", Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 27, 1890, S. 158.

Anfalle[1]). Derselbe Befund ist bei langdauernden Anämien[2]) nach Kohlenoxydvergiftung[3]) sowie in vielen Fällen kurz vor dem Tode bei ganz verschiedenen Krankheiten konstatiert worden[4]). Die Angaben über das Auftreten von Milchsäure im Urin bei Osteomalacie scheinen widerlegt zu sein[5]).

Zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung der Fleischmilchsäure im Harn wird derselbe auf dem Wasserbade zum Syrup konzentriert und aus diesem das fleischmilchsaure Zink genau in derselben Weise dargestellt, wie dies beim Muskel ausführlich beschrieben wurde[6]).

Doch ist zu bemerken, daß der definitive Nachweis der Milchsäure mit der Darstellung ihres Zinksalzes keineswegs erschöpft ist. Will man nicht argen Täuschungen namentlich durch die aromatischen Oxysäuren des Harns[7]) ausgesetzt sein, so ist eine Krystallwasserbestimmung (vgl. S. 9) durchaus erforderlich[8]).

Weiter empfiehlt es sich[9]), einen Teil des gewonnenen Zinklaktates mit 3 Teilen Wasser und 1 Teil konz. Schwefelsäure im zugeschmolzenen Glasrohr 8 Stunden lang auf etwa 150° C zu erhitzen. Hierbei zerfällt die Milchsäure in Ameisensäure und Aldehyd[10]), welcher sich schon durch seinen Geruch bemerkbar macht. Die Flüssigkeit wird dann mit Soda neutralisiert, in ein Kölbchen gegeben und unter guter Kühlung destilliert, wobei der Aldehyd übergeht und in der Vorlage an seinen charakteristischen Reaktionen erkennbar ist. Die im Kolben zurückgebliebene, schwach alkalische Flüssigkeit, mit verdünnter Schwefelsäure stark angesäuert und nochmals der Destillation unterworfen, giebt ein Destillat, welches Ameisensäure enthält. Daher entsteht nach Uebersättigung mit Baryt, Einleiten von Kohlensäure, Kochen, Filtrieren und Eindampfen lösliches Bariumformiat, welches beim Erwärmen mit Silbernitrat dasselbe unter Abscheidung von Silber und Entwicklung von Kohlensäure reduziert, sowie beim Erhitzen mit Quecksilberchlorid einen weißen Niederschlag von Kalomel giebt, während ebenfalls Kohlensäure entweicht.

Neben der Fleischmilchsäure ist von Araki[11]) auch **Gärungsmilchsäure** im Harn eines mit Arsen vergifteten Kaninchens gefunden worden. Dies stimmt zu der Angabe von Heinz und von Wislicenus (vgl. S. 8), daß auch im Muskel neben der optischen

---

1) Araki, a. a. O., Bd. 15, 1891, S. 363.

2) G. Hoppe-Seyler, Therapeutische Monatshefte, April 1891.

3) Münzer u. Palma, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 15, 1894.

4) Irasawa, a. a. O., S. 346—348.

5) Vgl. S. 59.

6) Ueber eine Modifikation, welche das Auftreten von Hippursäure bedingt, vgl. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1895, S. 429.

7) Vgl. E. Schütz, Ueber das Vorkommen von Fleischmilchsäure in pathologischen Harnen, ebendas., S. 486.

8) Vgl. Nencki u. Sieber, Ueber das Vorkommen von Milchsäure im Harn bei Krankheiten etc., Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 26, 1882, S. 43. E. Heuss, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 26, 1889, S. 147.

9) Vgl. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1895, S. 434.

10) Erlenmayer, Zeitschr. f. Chemie, 1868, S. 343, sowie Wislicenus, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 167, 1873, S. 333.

11) Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 334.

aktiven Modifikation stets, wenn auch in weit geringerer Menge, inaktive Gärungsmilchsäure vorhanden sei.

Wenn man normalen menschlichen oder tierischen Harn nach dem Ansäuern mit so viel Phosphorsäure (100 : 10) destilliert, daß sie durch das aus dem Harnstoff entstehende Ammoniak nicht völlig gesättigt werden kann, besonders unter gleichzeitigem Einleiten von Wasserdampf, so finden sich in der Vorlage neben etwas Salzsäure, Phenolen, Benzoësäure (vgl. S. 282) und Spuren von Aceton (vgl. S. 331) regelmäßig, wenn auch in geringer Menge, **flüchtige Fettsäuren** [1]), und zwar vorwiegend Essigsäure, aber auch Ameisensäure, Propionsäure und Buttersäure. Beim Pflanzenfresser, speciell dem Pferde, scheinen auch Kapryl- und Kaprinsäure vorzukommen [2]).

Die Menge dieser Säuren, welche unter normalen Verhältnissen im Tagesharn eines Mannes nicht mehr als etwa 0,05 g beträgt [3]), steigt bei ausschließlicher Ernährung mit Mehlspeisen auf das Achtfache und darüber, so daß als die Quelle der flüchtigen Fettsäuren des Urins vorwiegend die Kohlehydrate der Nahrung betrachtet werden müssen. Sie stammen zweifellos aus den Fäulnisprozessen in den unteren Darmpartien, wo sich reichliche Mengen der in Rede stehenden Säuren regelmäßig nachweisen lassen, besonders bei Ernährung mit Stärkemehl, aber auch bei einseitiger Fleischkost. Daß sowohl die Eiweißstoffe, als auch die Zucker bei der bakteriellen Zersetzung flüchtige Fettsäuren liefern, ist schon früher bemerkt worden (vgl. Teil I, S. 215 u. 234) [4]). Nach der Resorption kommen die Fettsäuren wahrscheinlich nur unvollkommen zur Verbrennung, und werden daher durch die Nieren eliminiert. In der That hat sich ergeben, daß nach Verfütterung von 10—20 g flüchtiger Fettsäuren als Natronsalze an

---

1) Schon im Jahre 1800 hat Prout, dann 1806 Thénard angegeben, daß der frische menschliche Harn Essigsäure enthält. Dasselbe fanden dann teils im menschlichen, teils im tierischen Harn: O. Henry 1829, Neubauer 1857, A. Klinger 1858, A. Buliginsky 1866, Jacubasch 1868, Thudichum 1870, C. Schotten (Ueber die flüchtigen Säuren des Pferdeharns und das Verhalten der flüchtigen Fettsäuren im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 375), H. Wilsing (Ueber die Mengen der vom Wiederkäuer in den Entleerungen ausgeschiedenen flüchtigen Säuren, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 625) und v. Jaksch (Ueber physiolog. und patholog. Lipacidurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 536). Hier finden sich die näheren Litteraturangaben über die flüchtigen Fettsäuren des Harns. Buttersäure wird als Harnbestandteil zuerst von Berzelius 1840 angegeben. Dasselbe fand 1847 J. Fonberg, 1851 Städeler, 1853 Lehmann (Lehrbuch d. physiol. Chem.), ferner A. Klinger und H. Wilsing (s. oben). Die Ameisensäure des Urins fand zuerst Campbell 1853, dann A. Klinger, Buliginsky, Jacubasch, Thudichum, C. Schotten (a. a. O.) und v. Jaksch (a. a. O., S. 547). Propionsäure endlich wurde von Klinger sowie von Salkowski (Pflüger's Arch., Bd. 2, 1869, S. 351) aus normalem menschlichen Harn isoliert.

2) C. Schotten, a. a. O., S. 379 u. 380.

3) P. v. Rokitansky, Ueber das Verhalten der flüchtigen Fettsäuren im Harn des gesunden und kranken Menschen, Wiener medizin. Jahrbücher, II, 1887, S. 205.

4) Vgl. besonders A. Baginsky, Zur Biologie der normalen Milchkotbakterien, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 364.

Hunde, zwar die Kapronsäure, Valeriansäure und die beiden Buttersäuren die Quantität der flüchtigen Fettsäuren im Harn nur wenig vermehren, daß dagegen aber nach der Eingabe von Essigsäure und noch mehr von Ameisensäure sich ganz erhebliche Mengen davon im Urin wieder vorfinden [1]). Hiernach scheinen im Organismus die chemischen Verbindungen um so beständiger zu sein, je einfacher sie zusammengesetzt sind, was auch anderen Beobachtungen entspricht.

Viel mehr flüchtige Fettsäuren als der menschliche Harn enthalten die Urine mancher Pflanzenfresser, was sich aus der ausgedehnten Fäulnis von Kohlehydräten in ihrem Darm leicht erklärt (vgl. Teil I, S. 234). Im Tagesharn der Ziege fand man an flüchtigen Fettsäuren etwa 3 g, welche vorwiegend aus Essigsäure und Buttersäure bestanden [2]). Aber auch der Hundeharn ist reicher an diesen Substanzen als der menschliche Urin. SCHOTTEN [3]) fand darin allein pro die 0,24 g Essigsäure. Außerdem aber enthielt der betreffende Urin noch Ameisensäure und flüchtige Fettsäuren mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen.

Bei manchen Erkrankungen, namentlich im Fieber [4]), vielleicht auch bei gewissen Leberaffektionen [5]) scheint die Quantität der flüchtigen Fettsäuren im Urin erheblich gesteigert zu sein. v. ROKITANSKY fand sie bei einer Pneumonie gegenüber der Norm um das Zehnfache vermehrt und führt seinen Befund wohl mit Recht auf das längere Liegenbleiben des Darminhaltes und die dadurch bedingten ausgedehnteren Fäulnisprozesse zurück. Auch das Auftreten höherer Fettsäuren, namentlich von Valeriansäure, ist in fieberhaften Krankheiten im menschlichen Urin konstatiert worden [6]).

Da der normale Harn stets Kohlehydrate enthält (vgl. S. 338—340), ist es erklärlich, daß bei seiner Fäulnis die Menge der flüchtigen Fettsäuren erheblich zunimmt (vergl. S. 351), was aber namentlich bei diabetischen Harnen in ausgesprochener Weise der Fall sein muß [7]). Endlich hat man auch beobachtet, daß bei Diabetikern infolge eines gleichzeitig bestehenden infektiösen Blasenkatarrhs durch bakterielle Einwirkung der Harnzucker schon in der Blase nicht nur in Milchsäure, sondern auch in flüchtige Fettsäuren, namentlich in Buttersäure umgewandelt wurde [8]).

Die Reindarstellung und quantitative Bestimmung der nach der oben mitgeteilten Vorschrift aus dem Harn abdestillierten flüchtigen

---

1) Vergl. C. SCHOTTEN, a. a. O., S. 383, sowie GRÉHANT und QUINQUAUD, Ueber das Schicksal der ameisensauren Salze im Organismus, Compt. rend., Bd. 104, 1886, S. 437.

2) WILSING, a. a. O., S. 629.

3) SCHOTTEN, a. a. O., S. 382.

4) FRERICHS, Wiener med. Wochenschr., Bd. 30, 1854. v. GORUP-BESANEZ, Anleitung zur qualitativen u. quantitativen zoochemischen Analyse, 1871. EMMINGHAUS, Arch. f. Heilkunde, Bd. 14, 1873, S. 365. v. JAKSCH, a. a. O., S. 552. v. ROKITANSKY, a. a. O.

5) FRERICHS, a. a. O. v. JAKSCH, a. a. O., S. 553.

6) FRERICHS, a. a. O. EMMINGHAUS, a. a. O.

7) Vgl. FONBERG, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 63, 1847, S. 360. NEUBAUER, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 97, 1856, S. 129. KLINGER, ebendas., Bd. 106, 1858, S. 18.

8) Vgl. TESCHEMACHER, Deutsch. med. Wochenschr., 1888, No. 11.

Fettsäuren erfolgt in der Weise, daß die in der Vorlage befindliche saure Flüssigkeit, sobald keine Säure mehr übergeht, mit Natron neutralisiert wird. Man verdampft dann zur Trockene und zieht den Rückstand mit absolutem Alkohol aus, wobei das Kochsalz zurückbleibt. Die alkoholische Lösung wird in eine wäßrige übergeführt, und die Benzoësäure unter starkem Abkühlen durch Zusatz von Schwefelsäure ausgefällt. Hierbei bleiben die Fettsäuren in Lösung und lassen sich nach dem Neutralisieren mit Soda durch Ausschütteln mittels Aethers von den Phenolen befreien. Die wäßrige Lösung wird dann nochmals mit Schwefelsäure angesäuert und unter Einleiten von Wasserdampf destilliert, worauf lediglich flüchtige Fettsäuren in der Vorlage zu finden sind. Zur Bestimmung ihrer Menge kann man die saure Flüssigkeit genau mit Baryt neutralisieren, das Wasser abdunsten, bei 110° völlig trocknen und wägen. Von dem ermittelten Wert ist endlich noch der Baryt abzuziehen, welchen man nach dem Veraschen mit verdünnter Salzsäure auszieht und als Bariumsulfat zur Wägung bringt[1]).

Aehnlich wie diese flüchtigen Fettsäuren, scheint auch die aus den Lecithinen der Nahrung im Darm entstehende **Glycerinphosphorsäure**

$$\begin{array}{l} CH_2.OH \\ CH_2.OH \\ CH_2.O-PO\begin{array}{l}OH\\OH\end{array} \end{array}$$

(vgl. Teil I, S. 237) nach ihrer Resorption nicht vollkommen verbrannt zu werden. Denn sehr geringe Mengen davon finden sich regelmäßig im Harn[2]).

Der Nachweis der Glycerinphosphorsäure gründet sich auf die leichte Löslichkeit ihres Barytsalzes in Wasser und die Unlöslichkeit desselben in starkem Alkohol.

Man macht zu diesem Nachweis wenigstens 10 l Urin mit Barytwasser alkalisch und fällt aus der erhitzten Flüssigkeit die gesamte Phosphorsäure durch einen genügenden Zusatz von Chlorbarium, worauf man den überschüssigen Baryt durch Einleiten von Kohlensäure entfernt und die Flüssigkeit zum Syrup eindunstet. Beim Ausziehen desselben mit absolutem Alkohol bleibt der glycerinphosphorsaure Baryt im Rückstande. Letzterer wird in Wasser aufgenommen, und die Glycerinphosphorsäure durch Kochen mit Salzsäure in Glycerin und Phosphorsäure zerlegt. Nach dem Abdampfen zur Trockene läßt sich diese Phosphorsäure in dem wäßrigen Auszug mit Hilfe von

---

1) Ueber die Trennung der einzelnen Fettsäuren von einander, siehe die oben angeführten neueren Originalarbeiten, sowie HOPPE-SEYLER und THIERFELDER, Handbuch der physiol.-chemischen Analyse, 1893, S. 36.

2) RONALDS, Jahresber. d. Chem., 1847/48, S. 924. Vgl. besonders SOTNITSCHEWSKY, Glycerinphosphorsäure im normalen menschlichen Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 214, sowie LÉPINE und EYMONNET, Compt. rend. soc. biol., 1882, S. 622 und 1884, S. 499. Ferner: G. PASQUALIS, Ueber die Aufnahme und die Ausscheidung der Glycerinphosphorsäure, Annali di Chimica e di Farmacologia, Bologna, 1894. R. BÜLOW, Ueber Glycerinphosphorsäure, Pflüger's Arch., Bd. 57, 1894, S. 89.

Magnesiamixtur sowie von molybdänsaurem Ammoniak nachweisen. Daneben hat SOTNITSCHEWSKY auch die Gegenwart von Glycerin festgestellt.

Ein Auftreten von **Fetttröpfchen** im Harn — Lipurie — ist seit den ersten Angaben hierüber, welche von BERZELIUS stammen, wiederholt beschrieben worden.

Häufig ist der Ursprung dieser Erscheinung, namentlich bei gleichzeitigem Abgang von Blut und Eiter, auf eine Absceßbildung [1]), nicht selten auch auf eine fettige Degeneration in den Nieren zurückzuführen, wie sie bekanntlich bei vielen Kachexien [2]) und bei mancherlei Vergiftungen [3]) beobachtet wird.

Weiter aber kommt es zweifellos auch zu einer Ausscheidung von Fetten im Harn, sobald das Blut mit diesen Stoffen überschwemmt wird. Dies hat schon Cl. BERNARD [4]) experimentell durch mehrtägig fortgesetzte reichliche Fettfütterung erwiesen.

Hierher gehört die Lipurie nach Knochenbrüchen [5]) sowie bei der akuten Leberatrophie, wo nachweislich das Blut überreichliche Fettmengen enthält. Ferner soll bei Schwangeren die Erscheinung der Lipurie nicht selten sein [6]), was mit der Angabe stimmt, daß der Fettgehalt des Blutes von Schwangeren über die Norm erhöht ist [7]). Auf dieselbe Ursche wird die seltener festgestellte Lipurie von Diabetikern zurückgeführt [8]).

Bei der Phosphorvergiftung läßt sich die häufig beobachtete Fettausscheidung [9]) sowohl auf eine Ueberschwemmung des Blutes mit Fett, welches aus den degenerierten Organen stammt (vgl. Teil I, S. 292), als auch auf die gleichartige Veränderung der Nieren beziehen.

Zum Nachweis von Fett genügt es, die auf dem Harn schwimmenden Tropfen mit wenig Aether auszuschütteln und nach dem Abdunsten des letzteren den Rückstand mit Papier in Berührung zu bringen, welches dann die bekannten, durch Trocknen nicht verschwindenden Flecke zeigt.

In gewissen Fällen von Lipurie nimmt die Menge des fein emulgierten Fettes so erheblich zu, daß der Harn ein milchiges oder chylusartiges Ansehen erhält und beim Stehen oft eine förmliche

---

1) Vgl. EBSTEIN, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 23, 1878, S. 113.

2) HEINRICH, Schmidts Jahrbücher, Bd. 65, 1849, S. 15. C. O. WEBER, Handbuch der Chirurgie, 1865, I.

3) KOBERT, Inaug.-Diss., Halle 1877. RASSMANN, Inaug.-Diss., Halle 1880.

4) CL. BERNARD, Vorlesungen über die Eigenschaften der Säfte, 1859, II, S. 86. Vgl. auch WIENER, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 11, 1879. SCRIBA, Deutsch. Arch. f. Chirurg., Bd. 12, 1879, S. 118.

5) RIEDEL, Deutsch. Arch. f. Chirurg., Bd. 10, 1877. SCRIBA, ebendas., Bd. 12, 1879, S. 118. GRUBE, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1889, S. 443.

6) BENEKE, Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1874, S. 292.

7) H. NASSE, Arch. f. Gynäk., Bd. 10, 1876, S. 315.

8) Vgl. RASSMANN, a. a. O.

9) ERMANN, Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med., Bd. 33, 1880, S. 61, sowie SCHÜTZ, Prager med. Wochenschr., Bd. 7, 1882, S. 322.

Rahmschicht absetzt. Da auch Eiweiß in großen Mengen, sowie Lecithine und Cholestearin regelmäßig unter diesen Umständen im Urin gefunden werden [1]), so hat man diese Erscheinung mit Recht als „Chylurie“ bezeichnet.

Nur selten kommen hierbei auch einzelne rote Blutkörperchen zur Ausscheidung. Die im Harn auftretenden Eiweißstoffe sind im übrigen durchaus diejenigen des Blutplasmas und der Lymphe. Daß auch Fibrinogen darin vorhanden ist, zeigen die häufigen und umfangreichen Fibrinbildungen beim Stehen solcher Harne, welche bisweilen in ihrer ganzen Masse zu einer feinen Gallerte erstarren.

Die Chylurie wird ganz vorwiegend in tropischen Ländern, namentlich in Indien und China, beobachtet, doch sind auch einzelne in Deutschland entstandene Fälle dieser Krankheit beschrieben worden.

Die eigentümliche milchweiße Färbung des Urins erfolgt meist plötzlich und intermittierend nur während einiger Stunden am Tage, so daß in den Zwischenperioden der Harn eine im allgemeinen normale Beschaffenheit zeigt. Schon hieraus wird es sehr unwahrscheinlich, daß bei der Chylurie die Nieren beteiligt sind. In der That hat man dieselben niemals erkrankt gefunden.

Dagegen muß es als sicher gelten, daß die Affektion auf eine Beimischung von Chylus zum Harn infolge einer abnormen Kommunikation zwischen den Lymphbahnen und den Harnwegen zurückzuführen ist, wenn dies auch nicht immer anatomisch nachgewiesen werden konnte.

Nach den Untersuchungen von Wucherer [2]) und von Lewis [3]) fand sich in allen Fällen von Chylurie, welche dieselben in Ostindien beobachteten, ein eigentümlicher, nach Manson [4]) von der Mosquitofliege als Zwischenwirt stammender Fadenwurm (Filaria sanguinis), welcher, wie Mackenzie ermittelte, in mehrstündigen Perioden massenhaft auch in den Blut- und Lymphgefäßen der betreffenden Kranken auftrat. Nach Lewis und Mackenzie [5]) erfolgt die Chylurie durch eine von der Filaria bewirkte Ruptur der nachweisbar stark erweiterten Lymphgefäße der Niere und durch einen zeitweisen Austritt ihres Inhaltes in die Harnwege.

Da abnorme Kommunikationen zwischen den Lymph- und Harnwegen, bezw. zwischen den ersteren und der Blutbahn gelegentlich auch aus anderen Ursachen und in anderen Organen als in der Niere

---

1) Vgl. Eggel, Ueber Chylurie, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 6, 1869, S. 421. L. Brieger, Ueber einen Fall von Chylurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 407. Senator, Charité-Annalen, 1885, Kisch, Prager med. Wochenschr., Bd. 11, 1886, S. 81. F. Grimm, Ueber einen Fall von Chylurie, Virchow's Arch., Bd. 111, 1888, S. 341. D. G. Wilkens, Hygiea, Bd. 50, 1888, S. 496. C. Chabrié, Compt. rend. soc. biol., Bd. 45, 1893, S. 43.

2) Wucherer, Virchow-Hirsch Jahresber., 1870, I, S. 263.

3) Lewis, ebendas., 1875, I, S. 378 sowie Arch. f. klin. Med., 1874, Bd. 11, S. 540.

4) Manson, Virchow-Hirsch Jahresber., 1879, II, S. 360.

5) Lewis, a. a. O. Mackenzie, Transact. of the path. Soc., London, 1882. Vgl. ferner: Havelberg, Virchow's Arch., Bd. 91, 1882, S. 365.

entstehen können, erklärt sich das allerdings sehr seltene Vorkommen der Chylurie auch in unserem Klima[1]).

Cholestearin[2]) ist einigemal in der Form auf dem Harn schwimmender Kryställchen bei Cystitis[3]) sowie bei Nephrophthise gefunden worden. Auch wurde es, wie schon erwähnt, bei Chylurie[4]) sowie nach der reichlichen Einnahme von Bromkalium[5]) im Urin nachgewiesen, ohne daß sich für den letzteren Fall irgend eine Erklärung geben läßt. Aus dem Vorkommen des Cholestearins im Harn wird der vereinzelte Fund von eigentümlichen Blasensteinen verständlich, welche vollkommen oder teilweise aus dieser Substanz bestanden.

Jeder normale Harn enthält nach unseren früheren Ausführungen (vgl. S. 227) aus den Harnwegen stammende zellige Elemente und deren Trümmer, welche sich beim Stehen als deutlich sichtbare, voluminöse, ungemein leichte Wolke absetzen. Da die Proteïnsubstanzen dieser Zellen im Harn keineswegs unlöslich sind, ist es erklärlich, daß Spuren von solchen Stoffen sich in jedem Urin, auch nach dem Filtrieren, nachweisen lassen, wenn man genügende Mengen darauf verarbeitet. Ganz besonders wird sich aus leicht ersichtlichen Gründen alkalischer Harn hierzu eignen.

Wie es scheint, hat man bisher neben minimalen Spuren von Serumalbumin[6]) vorwiegend **Nukleoalbumin** sowie auch **Mucin**, letzteres den Schleimkörperchen der Harnwolke entstammend, im Urin gesunder Menschen nachgewiesen.

Der Gehalt des normalen Harns an diesen Proteïnsubstanzen ist indessen in der Mehrzahl der Fälle so gering, daß ein direkter Nachweis der Stoffe nicht gelingt. Sie müssen vielmehr vorher isoliert werden, was durch Fällung mittels Alkohols, viel zweckmäßiger und vollkommener durch Aussalzen mittels Ammoniumsulfats erreichbar ist.

In manchen, wohl nicht pathologischen Fällen scheinen indessen die in Rede stehenden, aus den Harnwegen stammenden Proteïde und Eiweißstoffe des Urins, wahrscheinlich infolge einer vermehrten Zellabstoßung, sich quantitativ so zu steigern, daß sie durch vor-

---

1) Vgl. den Fall von Gross (Centralbl. f. Chirurgie, Bd. 13, 1889, S. 237), wo sich die Chylurie aus der Verletzung eines Lymphgefäßes der Harnblasenwand erklärte.

2) Ueber den Nachweis des Cholestearins vgl. Teil I, S. 72—73.

3) Vgl. v. Jaksch, Diagnostik, 1889, S. 258. A. Glinski, Cholestearin im Harn, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 584.

4) Vgl. besonders L. Brieger, a. a. O. S. 410.

5) Poehl, Petersburger med. Wochenschrift, 1877, No. 1.

6) Vgl. C. Posner, Ueber Eiweiß im normalen Harn, Virchow's Arch., Bd. 104, 1886, S. 497 sowie „Ueber physiologische Albuminurie", Berliner klin. Wochenschr., 1885, No. 41, S. 654. Vgl. auch Senator, Die Albuminurie in physiologischer und klinischer Beziehung, Berlin 1890, S. 34. Spuren von Serumalbumin scheinen sich indessen keineswegs regelmäßig im normalen Harn zu finden. Leube sowie Winternitz haben dasselbe sogar in den meisten Fällen vermißt. Vgl. Leube, Ueber physiologische Albuminurie, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 13, 1887, Heft 1, und H. Winternitz, Ueber Eiweiß im normalen Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 201.

sichtigen Zusatz von sehr verdünnten Säuren zum Harn direkt als Niederschlag sich abscheiden.

So vermochte C. Flensburg [1]) bei 1252 gesunden Soldaten durch vorsichtige Unterschichtung des Harns mit Salpetersäure, an der Berührungsstelle der beiden Flüssigkeiten 97mal eine mehr oder weniger deutliche Trübung zu erkennen. Wurden die betreffenden Urine zur Entfernung der Salze dialysiert, so schlug Essigsäure die fragliche Substanz größtenteils nieder. Die erhaltene Fällung bestand zweifellos vorwiegend aus einem Nukleoalbumin, welches aber abweichend von dem Verhalten der meisten dieser Proteïde in überschüssiger Essigsäure kaum löslich war, dagegen nur schwer durch diese Säure gefällt wurde, wenn zugleich Neutralsalze zugegen waren. Daß sich aber auch etwas Mucin in dem Essigsäureniederschlage findet, hat Malfatti [2]) gezeigt, welcher bei entsprechenden Versuchen durch Kochen mit Mineralsäuren eine Substanz aus dem Präcipitat abspalten konnte, die alkalische Kupferlösung reduzierte.

In pathologischen Fällen, wo die Abstoßung des Epithels der Harnwege gesteigert ist, wird diese mittels Essigsäure direkt aus dem Urin zu erhaltende Nukleoalbuminfällung zu einem häufigen Befund. Schon Reissner [3]) hat darauf hingewiesen, daß sehr oft durch Essigsäure aus den Harnen von fiebernden Kranken, namentlich nach dem Verdünnen der Urine mit Wasser, eine Substanz fällbar ist, die er als Mucin auffaßte, welche aber nach den neueren Untersuchungen vorwiegend ein Nukleoalbumin ist [4]). Außer bei fieberhaften Krankheiten, scheint auch bei anderen pathologischen Zuständen der unter normalen Verhältnissen minimale Nukleoalbumingehalt des Urins sich zu steigern. Dies ist namentlich bei Katarrhen der Harnwege, besonders der Blase, ferner bei der Leukämie [5]) der Fall, sowie endlich bei allen Nierenaffektionen [6]), wobei aber die immerhin geringe Nukleoalbuminausscheidung von der gleichzeitigen viel bedeutenderen Albuminurie verdeckt wird.

Hierunter versteht man im allgemeinen eine Ausscheidung von Eiweißstoffen des Blutplasmas, speciell von **Serumalbumin** und **Paraglobulin**, welche wohl stets direkt und deutlich nachweisbar ist und die unter allen Umständen nur bei erkrankten Nieren zu stande kommt, mögen diese nun direkt geschädigt sein, oder aber infolge von Cirkulationsstörungen oder Kachexien irgend welcher Art ungenügend mit Sauerstoff versorgt werden, wodurch die Ernährung und daher auch die

---

1) C. Flensburg, Untersuchungen über die Art und das Auftreten der Albuminurie bei übrigens gesunden Personen, Skandin. Arch. f. Physiol., Bd. 4, 1893, S. 410.

2) H. Malfatti, Zur Frage der physiologischen Albuminurie, Wiener klin. Wochenschr., 1891, No. 24, S. 433.

3) F. Reissner, Virchow's Arch., Bd. 24, 1862, S. 191. Vgl. auch F. Müller, Ueber einen durch Essigsäure fällbaren Eiweißkörper, Mitteil. aus der med. Klinik zu Würzburg I. 1884, S. 259.

4) Vgl. besonders F. Obermayer, Ueber Nukleoalbuminausscheidung im Harn, Centralbl. f. klin. Med., Bd. 13, 1892, S. 1.

5) F. Müller, sowie F. Obermayer, a. a. O.

6) Leube, Sitzungsber. der physik.-med. Ges. zu Erlangen, 1878, No. 10. F. Müller, sowie F. Obermayer, a. a. O.

Funktion der Nierenepithelien, welche in der Zurückhaltung der Eiweißstoffe des Blutes besteht[1]), not leidet.

Wir finden somit Albuminurie[2]) bei jeder Form von akuter oder chronischer Nephritis, namentlich auch nach Einverleibung toxischer Substanzen und, was wohl auf eine gleiche Ursache zurückzuführen ist, nach andauernden heftigen Fieberbewegungen, ferner bei Kreislaufsstörungen infolge von Herzfehlern, Lungenerkrankungen, Kompression oder Thrombose der Vena cava inferior oder der Nierenvenen, sowie endlich bei allen Vorkommnissen, welche mit einer Störung der äußeren oder inneren Atmung verbunden sind, so nach Kompression des Thorax[3]), starker Abkühlung infolge kalter Bäder[4]) oder Durchnässung, nach epileptischen Anfällen, Anämien und Erkrankungen des Blutes, Vergiftungen mit Kohlenoxyd und anderen die Atmung störenden Substanzen[5]).

Es ist behauptet worden, daß auch bei völlig gesunden Menschen die Eiweißstoffe des Blutplasmas regelmäßig, wenn auch nur spurweise in den Harn übertreten. Hierfür sind indessen keinerlei Beweise erbracht worden. Die minimalen Spuren von Serumalbumin des normalen Harns, welche darin thatsächlich neben Nukleoalbumin und Mucin vorzukommen scheinen, stammen vielmehr nach unseren obigen Ausführungen aus den Harnwegen. Die Annahme einer „physiologischen Albuminurie“ ist demnach nicht gerechtfertigt.

Damit soll indessen nicht geleugnet werden, daß unter Umständen auch die Eiweißstoffe des Blutplasmas bei anscheinend Gesunden im Harn auftreten. Letztere Thatsache scheint besonders durch Leube[6]) sicher gestellt, welcher häufig bei Soldaten nach anstrengenden Märschen Eiweiß im Urin konstatierte. Aber derartige Individuen sind eben für die Dauer dieser Albuminurie in Bezug auf die Nieren nicht gesund. Zur Erklärung dieser Befunde kann man sich vorstellen, daß bei körperlichen Ueberanstrengungen Stoffe im Blute auftreten oder Cirkulationsstörungen gesetzt werden, welche die normale Ernährung und namentlich die Sauerstoffversorgung der Nierenepithelien stören. Daß aber auf eine Ernährungsstörung der Nierenepithelien alle Fälle von Albuminurie, welche die Eiweißstoffe

---

1) Vgl. Bamberger, Wiener med. Wochenschr., 1881, No. 7, sowie Heidenhain in Hermann's Handb. der Physiol., Bd. 5 I, 1883, S. 337 u. 371.

2) Die Litteratur über Albuminurie bis zum Jahre 1890 findet sich ausführlich in der Monographie von Senator, Die Albuminurie in physiologischer und klinischer Beziehung, 2. Aufl., Berlin 1890.

3) Vgl. J. Schreiber, Ueber experimentell am Menschen zu erzeugende Albuminurie, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol., Bd. 19, 1885, S. 237 und Bd. 20, 1886, S. 85.

4) Johnson, Brit. med. Journ., 1873. C. Flensburg, Skand. Arch. f. Physiol., Bd. 4, 1893, S. 410. Vgl. auch Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 453—458.

5) Vgl. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 351 bis 356 sowie S. 549 und die übrigen von demselben Forscher auf S. 348 u. 349 angeführten Abhandlungen.

6) Leube, Ueber Ausscheidung von Eiweiß im Harn des gesunden Menschen, Virchow's Arch., Bd. 72, 1878, S. 145. Vgl. auch Edlefsen, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1879, S. 762. v. Noorden, Ueber Albuminurie bei gesunden Menschen, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 38, 1886, S. 205.

des Blutplasmas betreffen, zurückgeführt werden müssen, ist eben besprochen worden.

Ungemein selten sind jene Befunde von Eiweißausscheidung, welche dadurch zustande kommen, daß den Nieren nicht assimilierbare Proteïnsubstanzen zugeführt werden, deren Gegenwart im zuströmenden Blute die Nierenepithelien zur Thätigkeit reizt. Es bezieht sich dies, so weit bekannt, nur auf das Auftreten von Eieralbumin im Harn nach überreichlichem Genuß von rohen Hühnereiern, eine Erscheinung, deren Ursache früher ausführlich besprochen worden ist (vgl. Teil I, S. 243).

Weiter können die digestiven Spaltungsprodukte der Eiweißstoffe, die **Albumosen** und **Peptone**, im Harn erscheinen.

Dies ist zu erwarten, wenn die unter normalen Verhältnissen in der Darmwand erfolgende Rückverwandlung der genannten Stoffe zu Eiweiß (vgl. Teil I, S. 253) ungenügend stattfindet. Denn da die Albumosen und Peptone als solche vom Organismus nicht assimilierbar sind, werden sie unter diesen Umständen in die Blutbahn gelangend, von den Nieren sogleich in den Harn befördert. Hierauf ist offenbar die „enterogene Peptonurie" zurückzuführen, welche man bei Magengeschwüren und Magenkarcinom sowie bei typhösen Darmulcerationen beobachtet haben will [1]). Auch die Peptonurie nach Phosphorvergiftung muß hier angeführt werden, sowie vielleicht noch die Albumosurie, welche angeblich bei Leukämischen [2]) sowie mit Sicherheit einigemal bei Osteomalacie [3]) konstatiert worden ist, indem diese Krankheiten möglicherweise mit einer Alteration der Resorptionsapparate einhergehen.

Ferner wird behauptet, daß bei fast allen Infektionskrankheiten, welche zu lokalen Eiterungen führen, sich peptonartige Stoffe im Harn finden sollen, so namentlich bei tuberkulösen Prozessen, besonders bei Empyem, bei kroupöser Pneumonie, besonders im Lösungsstadium, ferner bei der akuten gelben Leberatrophie, beim akuten Gelenkrheumatismus zur Zeit der Resorption des Gelenkexsudates, sowie endlich bei Pyelonephritis, epidemischer Cerebrospinalmeningitis und Abscessen in verschiedenen Organen. Bei diesen Fällen von „pyogener Peptonurie" hat man sich vorzustellen, daß durch bakterielle Einwirkung aus dem Eiweißmaterial der zerfallenden Gewebszellen Albumosen und schließlich auch Peptone in den Eiterherden gebildet

1) Die Litteratur über die sogenannte „Peptonurie" findet sich ausführlich referiert und kritisch besprochen in der Monographie von E. Stadelmann, Untersuchungen über die Peptonurie, Wiesbaden 1894. Die ersten Angaben über das Vorkommen von „peptonähnlichen Stoffen" im Urin, und zwar bei akuter gelber Leberatrophie, stammen von Frerichs (Leberkrankheiten, I, 1861). Von späteren Arbeiten sind besonders zu erwähnen die Untersuchungen von Schultzen u. Riess (1869), Gerhardt (1868 u. 1871), Maixner (1879), v. Jaksch (1880) und Pacanowski (1885).

2) Vgl. Koettnitz, Peptonurie bei einem Falle von lienaler Leukämie, Berliner klin. Wochenschr., 1890, No. 35, S. 794, v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1893, S. 351.

3) Bence-Jones, Philos. Transact. 1848, sowie besonders W. Kühne, Ueber Albumosen im Harn, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 1, 1883, S. 209 und Bd. 2, 1884, S. 40. Huppert, Prager med. Wochenschr., Bd. 14, 1889, No. 4.

werden, welche in den Kreislauf gelangen und daher als Fremdkörper mit dem Urin eliminiert werden.

Die Lehre von der sogenannten Peptonurie und dem Auftreten von Albumosen im Harn bedarf indessen, entsprechend den neuerdings erweiterten Kenntnissen über diese Verdauungsprodukte einer gründlichen Durcharbeitung, zu welcher bereits KREHL und MATTHES[1]) einen wertvollen Beitrag geliefert haben, wogegen bei fast allen älteren Angaben ungenügende Methoden zur Anwendung kamen. Es existieren nur ganz wenige Untersuchungen[2]), wo die in Rede stehenden Stoffe aus dem Harn isoliert und zweifellos als ein Gemisch von Albumosen erkannt wurden. In vielen Fällen hat man unter Anwendung des von HOFMEISTER[3]) angegebenen Verfahrens darauf verzichtet, zwischen dem Vorkommen von Albumosen und Peptonen im Harn zu unterscheiden. In anderen Untersuchungen sind zwar angeblich „Peptone“ aus dem Harn durch Zusatz von viel Alkohol gefällt worden, aber die hierauf mit dem wieder in Wasser gelösten Niederschlag angestellten Reaktionen lassen durchaus nicht erkennen, ob es sich um eine Albumose oder um ein Pepton gehandelt hat. In manchen Fällen spricht das mitgeteilte Verhalten der Substanz eher für einen Proteïnstoff ganz anderer Art[4]).

Daß deutlich nachweisbare Mengen von echtem Pepton im Harn vorkommen, ist schon a priori höchst unwahrscheinlich, mögen die Verdauungsprodukte nun „enterogen“ durch die krankhaft veränderte Darmwand zur Resorption gelangen oder aber „pyogen“ in den Geweben durch bakterielle Einwirkung entstehen. Denn die Verdauung bringt es nach unseren früheren Ausführungen (vgl. Teil I, S. 245—246) im Darm nur zu einer unbedeutenden Peptonbildung, da die Resorption der verschiedenen als Nahrung eingeführten Proteïnsubstanzen vielmehr schon als Syntonin oder in der Form von primären Albumosen

---

1) L. KREHL u. M. MATTHES, Ueber febrile Albumosurie, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 54, 1895, S. 501.

2) Vergl. W. KÜHNE a. a. O., HUPPERT a. a. O., STOKVIS und RIBBINK, Ein Fall von Albumosurie, vergl. Jahresber. f. Tierchem., Bd. 21, 1891, S. 412 u. Bd. 22, 1892, S. 525. KREHL und MATTHES, a. a. O.

3) F. HOFMEISTER, Ueber den Nachweis des Peptons im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 256 u. ff. Ebensowenig ist das neuerdings von SALKOWSKI empfohlene Verfahren zur Trennung der Albumosen von den Peptonen geeignet. Vgl. SALKOWSKI, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1894, No. 7. Ueber die Unbrauchbarkeit der Methode von DEVOTO (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 465) vergl. M. MATTHES, Berliner klin. Wochenschr., 1894, No. 23, sowie STADELMANN, Peptonurie, 1894, S. 42 u. ff.

4) Vgl. z. B. TER-GRIGORIANTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 537. Wie wenig die älteren Methoden zum Nachweis des Peptons geeignet sind, zeigen auch die Untersuchungen von W. FISCHEL (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 11), welcher in bebrüteten Hühnereiern Pepton gefunden haben wollte. Diese Substanz ist aber nach meinen Untersuchungen (Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 364—373) ein schwer fällbares Proteïd, was neuerdings durch TH. MÖRNER sowie durch SALKOWSKI in allen Punkten bestätigt worden ist (vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 525 bezw. Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1893, No. 43).

erfolgt. Andererseits werden bei der in den Geweben erfolgenden bakteriellen Bildung von Albumosen diese Substanzen größtenteils nach Maßgabe ihrer Entstehung sehr bald in den Blutstrom gelangen und als solche durch die Nieren zur Ausscheidung kommen, während nur geringe Reste davon in den pathologischen Herden liegen bleiben, um durch die weitere Einwirkung der Fermentorganismen peptonisiert zu werden.

Stadelmann [1]) und eine Reihe seiner Schüler haben denn auch in der That vergebens sowohl in pathologischen Harnen, als auch im Sputum und im Eiter auf Pepton gefahndet. Ich bin bei der Untersuchung eines Empyems zu demselben negativen Resultat gelangt [2]). Daß indessen die Tuberkelbacillen nicht nur in künstlichen Kulturen [3]), sondern unter Umständen auch in der Säftemasse Peptone zu bilden vermögen, falls ihnen die durch ihre Einwirkung zunächst entstehenden Albumosen nicht bald durch den Blutstrom entzogen werden, hat Matthes [4]) mit Sicherheit nachgewiesen. Er fand in verkästen Lymphdrüsen von Phthisikern nach dem Verreiben derselben mit Sand und krystallinischem Ammoniumsulfat eine Substanz, welche in das salzgesättigte Filtrat überging und, wenn auch schwach, so doch deutlich die Biuretreaktion gab.

Wahrscheinlich werden weitere ausführliche Untersuchungen ergeben, daß die in pathologischen Harnen auftretenden Verdauungsprodukte vorwiegend Deuteroalbumosen sind, da die primären Albumosen nach meinen Befunden, wenigstens bei Hunden, in mäßigen Mengen in die Blutbahn gebracht, durch einen Verdauungsvorgang, den ich in die Nieren verlege, in Deuteroalbumosen übergeführt werden [5]). Indessen sind bei Osteomalacie auch primäre Albumosen im Urin nachgewiesen [6]). Die neueren Befunde über das Verhalten des Nukleohistons im Organismus (vergl. S. 179) fordern endlich dazu auf, auch ein etwaiges Vorkommen des albumosenartigen Histons im Harn in Betracht zu ziehen, besonders bei Krankheiten, welche mit einem gesteigerten Zerfall von Blutkörperchen und namentlich von Leukocyten einhergehen. Thatsächlich haben Krehl und Matthes [7]) aus dem Harn von fiebernden Kranken in verschiedenen Fällen eine Substanz isoliert, welche alle Eigenschaften des Histons besaß.

Der Nachweis einer Albuminurie, worunter wir das Auftreten der Eiweißstoffe des Blutplasmas im Harn verstehen, ist leicht, und zwar direkt mit dem Urin anzustellen. Dennoch sind zu diesem Zweck stets mehrere Proben erforderlich, da keine der bekannten

---

1) Vgl. die Untersuchungen von Stadelmann, Thomson, Stoffregen, Hirschfeldt und Jankowski bei Stadelmann, Untersuchungen über die Peptonurie, Wiesbaden 1894, S. 56 u. ff. Vgl. auch Krehl u. Matthes, a. a. O.

2) Vgl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 281.

3) Vgl. W. Kühne, Erfahrungen über Albumosen und Peptone, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1892, S. 25 u. ff.

4) M. Matthes, Berliner klin. Wochenschr., 1894, No. 23, Sep. S. 13.

5) Vgl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 285.

6) Vgl. W. Kühne, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 40, sowie Huppert, Prager mediz. Wochenschr., 1889.

7) Krehl u. Matthes, Centralbl. f. innere Mediz., 1895, No. 16 sowie „Ueber febrile Albumosurie“, a. a. O.

Eiweißreaktionen allein und unbedingt für die Gegenwart dieser Substanzen beweisend ist.

Zunächst kann man den betreffenden Harn aufkochen, um dadurch eine Koagulation des Eiweißes zu erreichen (vgl. Teil I, S. 23). Neutraler oder saurer Urin ist direkt zu dieser Kochprobe verwendbar, während man alkalischen Harn mit wenig verdünnter Essigsäure ganz schwach ansäuern muß. Bei vorhandener Polyurie empfiehlt es sich ferner, dem Harn vor dem Kochen etwa $^1/_{10}$ Volumen konzentrierter Kochsalzlösung zuzusetzen. Eine beim Sieden erhaltene flockige Fällung spricht indessen nicht absolut für Eiweiß, da sich aus neutralen oder sehr schwach sauren Harnen durch Kochen auch neutrales Calciumphosphat ausscheiden kann (vgl. S. 304), das sich indessen nach dem Zusatz von wenigen Tropfen Salpetersäure zum abgekühlten Harn — im Gegensatz von gefälltem Eiweiß — mit Leichtigkeit wieder auflöst.

Eine weitere Harnprobe wird in einer Eprouvette mit etwa 6 Tropfen gewöhnlicher Essigsäure angesäuert und dann mit etwa halb so viel Ferrocyankaliumlösung versetzt (vgl. Teil I, S. 30). Sind auch nur einigermaßen erhebliche Eiweißmengen zugegen — wie dies bei einer Albuminurie wohl immer der Fall ist — so entsteht nach dem Zusatz des Ferrocyankaliums sogleich eine deutliche, dichte, weißliche Trübung und dann ein Niederschlag. Undeutliche, namentlich erst nach längerem Stehen auftretende Trübungen und Fällungen sind in Bezug auf die Frage nach einer Albuminurie nicht zu verwenden, da diese Erscheinung vielmehr auf die in vielen normalen Harnen vorhandenen Spuren von Proteïnstoffen zu beziehen ist, welche aus den Harnwegen stammen, namentlich auf das oben besprochene Nukleoalbumin. Kommt letzteres in einem Urin in größeren Mengen vor, so entsteht schon allein beim Zusatz der Essigsäure eine Trübung, welche indessen auch bei vorhandener Albuminurie durch die Ausscheidung von Globulin (vgl. Teil I, S. 33) bewirkt werden kann.

Endlich darf man auch den Versuch, das vorhandene Eiweiß durch Salpetersäure zu fällen (vgl. Teil I, S. 28), nicht unterlassen. Die Ausführung dieser Prüfung geschieht allgemein in der Form der sogenannten HELLER'schen Ringprobe[1]), mit Hilfe deren man noch 0,002 Proz. Eiweiß im Harn deutlich nachweisen kann. Man schichtet zu diesem Zweck den Harn (ca. 5 Volumen) vorsichtig, wo möglich mit Hilfe einer Pipette, auf konzentrierte Salpetersäure (ca. 1 Volumen), wobei man durch Herablaufenlassen des Urins an der Wandung des Probierröhrchens eine Mischung beider Flüssigkeiten sorgfältig verhindert. Besteht auch nur im geringsten Grade Albuminurie, so bildet sich unbedingt an der Grenze der beiden Flüssigkeiten eine weiße, ringförmige Trübung.

Indessen ist wohl zu beachten, daß der positive Ausfall der HELLER'schen Probe auch lediglich durch das oben besprochene, abnorm reichliche Auftreten von Nukleoalbumin in einem Harn veranlaßt werden kann, ohne daß Albuminurie vorhanden ist. Hierbei ist die Thatsache von Wichtigkeit, daß eine Nukleoalbuminfällung durch wenig Salpetersäure um so leichter erfolgt, je mehr man den

1) HELLER, Arch. f. physiol. u. pathol. Chemie u. Mikroskopie, Bd. 5, 1852, S. 169.

Harn mit Wasser verdünnt [1]), während ein Eiweißniederschlag gerade umgekehrt durch Zusatz von Salzen sich verstärkt. Ferner wird angegeben, daß in sehr uratreichen Harnen bisweilen auch eine ringförmige Ausscheidung von Harnsäure zu beobachten sei. Letztere Störung der HELLER'schen Probe läßt sich indessen leicht vermeiden, wenn man vorher den betreffenden Urin mit dem doppelten Volumen 5-proz. Kochsalzlösung verdünnt. Farbige, durch die Oxydation des Harnindikans oder des Gallenfarbstoffs bewirkte Ringe haben mit der HELLER'schen Eiweißprobe natürlich nichts zu schaffen.

Mit Hilfe der angeführten drei Reaktionen wird man sich in jedem Fall mit Sicherheit über das Bestehen einer Albuminurie orientieren können [2]). Dieselbe ist nur erwiesen, wenn sämtliche Proben ein positives Resultat ergeben. Fällt dagegen die sorgfältig ausgeführte Kochprobe (auch nach Zusatz von konzentrierter Kochsalzlösung) negativ aus, während die HELLER'sche Reaktion zweifellos ein positives Resultat ergiebt, so handelt es sich entweder um eine abnorm gesteigerte Nukleoalbuminausscheidung, oder aber um die Anwesenheit von Albumosen, wobei indessen bemerkt werden soll, daß letztere, wenn es sich speciell um geringe Mengen von Deuteroalbumosen handelt, überhaupt nicht durch direkte Fällungsreaktionen im Harn zu entdecken sind. Bei der weiteren Prüfung spricht für Nukleoalbumin der Befund, daß der Urin schon durch wenig Essigsäure allein getrübt wird, während bei lediglicher Gegenwart von Albumosen, wenn überhaupt, so doch erst nach dem Zusatz von Ferrocyankalium zum angesäuerten Harn eine Fällung entsteht. Jedenfalls bedarf es zur Feststellung, welche Proteïnsubstanz in diesem Fall den Eintritt der HELLER'schen Reaktion, trotz des negativen Ausfalls der Kochprobe, bedingte, einer eingehenden Untersuchung, bei welcher zunächst die fragliche Substanz aus dem Harn zu isolieren ist.

Zu diesem Zweck kann man den Tagesurin auf dem Wasserbade bei ca. 60—70° C und bei genau neutraler Reaktion konzentrieren, bis seine Menge etwa ein Liter beträgt. Dann wird filtriert und die Flüssigkeit mit Ammoniumsulfat gesättigt. Eine hierdurch erhaltene Ausscheidung ist abzufiltrieren, ohne daß man Salzkrystalle mit aufs Filter bringt. Das salzgesättigte Filtrat wird zur Prüfung auf Pepton aufbewahrt und der Niederschlag auf dem Filter, nachdem dessen Eiweißnatur durch die Biuretreaktion festgestellt ist, in wenig Wasser gelöst. Diese wäßrige Lösung teilt man in zwei Portionen.

Die eine dient zum Nachweis von Nukleoalbumin und wird deshalb in einem Pergamentschlauch der Dialyse gegen Wasser ausgesetzt, bis die Sulfatreaktion verschwunden ist. Hierbei wird Heteroalbumose, falls sie vorhanden ist, ausfallen und kann durch Filtration entfernt werden. Entsteht dann beim vorsichtigen Zusatz von Essigsäure eine Fällung, welche durch wenig Mineralsäure leicht gelöst wird und ferner nach dem Abfiltrieren, Auswaschen mit verdünnter

1) Vergl. K. MÖRNER, Ueber die Bedeutung des Nukleoalbumins für die Untersuchung des Harns auf Eiweiß, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 22, 1892, S. 241.

2) Andere Eiweißreaktionen als die angeführten zur Erkennung einer Albuminurie zu verwenden hat keinen Zweck, da die übrigen Proben keinerlei Vorteil bieten und namentlich auch die Sicherheit des Nachweises nicht erhöhen.

Essigsäure und Trocknen beim Schmelzen mit Kalihydrat und Salpeter Phosphorsäure liefert, so ist Nukleoalbumin nachgewiesen. Daß hierin auch ein mucinartiger Körper beigemischt sein kann, wird von MALFATTI behauptet[1]).

Die andere Portion der wäßrigen Lösung kann direkt zur Prüfung auf Albumosen benutzt werden. Zunächst wird zu einer kleinen Probe das gleiche Volumen konzentrierter Kochsalzlösung gesetzt und dann Essigsäure oder Salpetersäure, solange noch ein etwa entstehender Niederschlag sich vermehrt. Sodann kocht man die Flüssigkeit auf. Wird hierbei die Trübung ganz oder teilweise gelöst, um nach dem Filtrieren bei Siedhitze im erkalteten Filtrat wieder aufzutreten, so ist die Gegenwart von Albumosen festgestellt. Um zu konstatieren, welcher Art die vorhandenen Albumosen sind, verwendet man am besten die dialysierte Flüssigkeit, aus welcher durch wenig Essigsäure das Nukleoalbumin abgeschieden wurde. Das saure Filtrat wird genau neutralisiert und mit Steinsalzstücken gesättigt. Bleibt die Lösung klar, so fehlen primäre Albumosen, während sich die Anwesenheit von Deuteroalbumosen durch eine Fällung bei dem nun folgenden Zusatz von kochsalzgesättigter Essigsäure zu erkennen giebt[2]). Letztere Reaktion ist auch dann zu versuchen, wenn die zuerst angestellte allgemeine Albumosenreaktion negativ ausfiel, weil Deuteroalbumosen existieren, welche — außer durch Ammoniumsulfat — nur gefällt werden, wenn man in ihre saure Lösung Steinsalz bis zur Sättigung einträgt[3]).

Will man endlich auf Peptone prüfen, so wird zu einer Probe des von der Albumosen- beziehungsweise Nukleoalbuminfällung stammenden neutralen und mit Ammoniumsulfat gesättigten Filtrates das gleiche Volumen Wasser und hierauf tropfenweise frisch bereitete Gerbsäurelösung gegeben. Entsteht auch nach einiger Zeit keine Trübung, so ist die Abwesenheit von Pepton erwiesen. Im anderen Falle würde man zunächst versuchen, ob sich aus der salzgesättigten Flüssigkeit bei alkalischer und saurer Reaktion noch Deuteroalbumosen aussalzen lassen[4]), um dann wie oben das gesamte Pepton aus der wieder neutralisierten und mit Wasser verdünnten Flüssigkeit mittels Gerbsäurelösung unter Vermeidung eines Ueberschusses auszufällen. Da regelmäßig noch Nachfällungen entstehen, darf man die durch Gerbsäure bewirkte Ausscheidung erst nach 24 Stunden abfiltrieren. Der Niederschlag wird dann auf dem Filter im Exsiccator getrocknet, im Mörser zerrieben und event. samt dem Filter in einen kleinen Porzellantiegel gegeben, hierauf mit etwas Barytwasser übergossen und unter Zusatz einer kleinen Menge fein gepulverten Aetzbaryts, je nach der Menge des Niederschlages, 3—5 Minuten aufs kochende Wasserbad gestellt. Erwärmt man länger, so kann ein Teil des Peptons in Amidosäuren zerfallen. Man läßt nunmehr erkalten und noch etwas stehen. Hier-

1) Vgl. S. 357.

2) Ueber den Nachweis von Deuteroalbumosen bei gleichzeitiger Gegenwart primärer Albumosen vergl. Teil I, S. 188.

3) Vgl. R. NEUMEISTER, Ueber die Reaktionen der Albumosen und Peptone, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 335—338, sowie M. MATTHES, Zur Chemie des leukämischen Blutes, Berliner klin. Wochenschr., 1894, No. 23, Sep. S. 9.

4) Vgl. die von KÜHNE gegebene Vorschrift Teil I. S. 193

auf wird unter Ausdrücken des Filtrierpapiers abfiltriert. Das Filtrat ist aber ohne weiteres noch nicht zur Anstellung der Biuretprobe verwendbar, denn man findet dasselbe regelmäßig durch Gerbsäure stark gefärbt. Doch bedarf es nur eines Zusatzes von neutralem Bleiacetat, solange noch eine Fällung entsteht, um nach Entfernung des Bleiniederschlages eine klare und farblose Flüssigkeit zu erhalten. Zur Anstellung der Biuretprobe giebt man dann etwas Natronlauge hinzu und sodann vorsichtig und tropfenweise 1-proz. Kupfersulfatlösung[1]).

Soll nach der Feststellung einer Albuminurie das im Harn vorhandene Eiweiß annähernd quantitativ bestimmt werden, so kann man sich des Esbach'schen Reagens (10 g Pikrinsäure und 20 g Citronensäure im Liter Wasser) bedienen[2]), welches als für ärztliche Zwecke ausreichend genau empfohlen worden ist[3]). Das für diese Bestimmung angegebene Albuminimeter ist ein durch Gummistopfen verschließbarer, an der einen Seite zugeschmolzener Glascylinder, welcher mit einer empirisch gefundenen Skala versehen ist. Letztere besteht aus nach oben dichter aneinander rückenden Teilstrichen, mit Hilfe deren man aus der Höhe des Eiweißniederschlages den Gehalt des Harns an Eiweiß ermittelt. Beim Gebrauch wird der Harn, welcher sauer reagieren muß, sowie das Esbach'sche Reagens bis zu den dafür vorhandenen Marken in das Albuminimeter gegeben, umgeschüttelt und nach 24-stündigem Stehen bei gleichmäßiger Zimmertemperatur die Eiweißmenge abgelesen, welche sich auf ein Liter Harn bezieht. Da die Höhe des Eiweißniederschlages von der Temperatur abhängig ist[4]), muß man bei vergleichenden Bestimmungen die Versuche stets bei derselben Zimmertemperatur vornehmen. Ferner darf der anzuwendende Harn keinen größeren Eiweißgehalt als 0,4 Proz. und kein höheres specifisches Gewicht als 1008 besitzen. Im anderen Falle wäre der Urin zunächst entsprechend zu verdünnen, beziehungsweise die Bestimmung bei einem zu hohen Resultat mit verdünntem Harn zu wiederholen.

Soll eine genaue Bestimmung des Harneiweißes vorgenommen werden, so wird dasselbe in einem bestimmten Volumen des betreffenden Urins (100—300 ccm oder mehr) bei ganz schwach saurer Reaktion zuerst im Wasserbade, dann über freiem Feuer vollkommen koaguliert, das Koagulum auf einem trockenen Filter von bekanntem Gewicht gesammelt, mit Wasser, Alkohol und Aether ausgewaschen und gewogen, worauf nach der Verbrennung der Substanz die Asche in Abzug zu bringen ist.

Viel einfacher und schneller erreicht man denselben Zweck, wenn man den Stickstoff des ausgewaschenen Koagulums ohne weiteres

---

1) Vgl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 12, 1894, S. 460.

2) G. Esbach, Bulletin de Thérapie, Janvier 1874 sowie Dosage de l'albumine, 7. edit., Paris 1886.

3) Vgl. H. Schulz, Deutsche med. Wochenschr., Bd. 32, 1886, S. 558. Johnson, Lancet, 1886, II, S. 63, Sokolow, ebendas., 1887, S. 223. S. Ritter, Beiträge zur quantitativen Eiweißbestimmung, Inaug.-Diss., Breslau 1887. F. Czapek, Prager med. Wochenschr., 1888, S. 128.

4) Vergl. hierüber A. Christensen, Virchow's Arch., Bd. 115, 1889, S. 131.

nach KJELDAHL bestimmt [1]). Da die Eiweißstoffe des Blutserums 15,8 Proz. Stickstoff enthalten, hat man nur den gefundenen Stickstoff mit 6,3 zu multiplizieren, um das entsprechende Eiweißquantum zu kennen.

Andere Methoden der Eiweißbestimmung im Harn, welche jedoch bisher keinen allgemeinen Eingang gefunden haben, sind die von CHRISTENSEN und MYGGE [2]), nach welcher die Eiweißmenge aus dem Trübungsgrad eines Harns geschätzt wird, welchen ein Gemisch von Gerbsäurelösung und Gummischleim darin erzeugt. Ferner ist zu erwähnen das Verfahren von ROBERTS-STOLNIKOW [3]), welches darauf beruht, daß ein Harn so lange mit Wasser verdünnt wird, als sich gerade noch Eiweiß (nach HELLER) in der verdünnten Flüssigkeit nachweisen läßt. Aus der Menge des zugesetzten Wassers wird der Eiweißgehalt bestimmt. Endlich mag noch die densimetrische Methode von LANG, HUPPERT und ZAHOR [4]) genannt werden, welche vorgeschlagen haben, die Dichteabnahme, welche ein Harn durch die Koagulation seines Eiweißes erfährt, zur Bestimmung des letzteren zu verwenden. Die Differenz mit 400 multipliziert, soll den Eiweißgehalt direkt ergeben.

Will man das im Harneiweiß regelmäßig vorhandene Paraglobulin [5]), dessen Menge erheblich zu schwanken scheint, für sich bestimmen, so ist dasselbe am besten in einer besonderen Harnportion mittels Magnesiumsulfat auszusalzen und damit auf dem Filter vollkommen auszuwaschen, worauf der Niederschlag in Wasser suspendiert, durch Kochen koaguliert, gewaschen, getrocknet und gewogen wird [6]). Viel einfacher kann man auch das noch salzhaltige Globulin, wie oben, direkt zu einer Stickstoffbestimmung verwenden und daraus seine Quantität berechnen.

---

1) Vergl. JOHN SEBELIEN, Studien über die analytische Bestimmungsweise der Eiweißkörper etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 136.

2) Vgl. CHRISTENSEN, Virchow's Arch., Bd. 115, 1889, S. 128—146.

3) Vgl. J. STOLNIKOW, Petersburger med. Wochenschr., 1876, No. 12. BRANDBERG, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 10, 1880, S. 265. HAMMARSTEN, ebendas., Bd. 13, 1883, S. 217.

4) Vgl. besonders HUPPERT und ZAHOR, Ueber die densimetrische Bestimmung des Eiweißes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 467. sowie ZAHOR, ebendas., S. 484.

5) J. C. LEHMANN, Zur Chemie des Eiweißharns, Virchow's Arch., Bd. 36, 1866, S. 125. SENATOR, Ueber die im Harn vorkommenden Eiweißkörper etc., Virchow's Arch., Bd. 60, 1874, S. 476. J. PETRI, Versuche zur Chemie des Eiweißharns, Inaug.-Diss., Berlin 1876. FÜHRY-SNETHLAGE, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 22, 1878, S. 435. PATON, Brit. med. journ., July 1890, II.

6) Vgl. ESTELLE, Revue mensuelle de Med. et Chirurg. 1880. Vgl. auch CSÁTARY, Ueber Globulinurie, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 47, 1890, S. 159 und Bd. 48, 1891, S. 358. Ebenso kann man das Paraglobulin mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung aus dem Harn ausfällen (vgl. S. 166). Doch muß hierzu der Harn mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht werden. Vgl. J. POHL, Ein neues Verfahren zur Bestimmung des Globulins im Harn, Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 20, 1886, S. 426.

Die Menge des Gesamteiweißes im täglichen Harn beträgt bei den verschiedenen Formen der Albuminurie etwa 1 bis 20 g, in seltenen Fällen ist mehr, und zwar bis 30 g gefunden worden. Am geringfügigsten ist die Eiweißmenge bei sehr chronisch verlaufender Schrumpfniere, nicht nur absolut, sondern auch relativ wegen der meist vorhandenen Polyurie.

Wird, besonders bei Erkrankungen der Nieren, aber auch der übrigen Harnwege, neben Paraglobulin **fibrinogene Substanz** als Exsudat in den Urin befördert, so wird dasselbe entweder als solches zur Ausscheidung gebracht und zerfällt erst nach längerem Stehen des Harns unter Abscheidung von festem **Fibrin**, oder aber die Fibringerinnung erfolgt schon unter dem Einflusse des Fibrinfermentes in der Blase und es werden dann Faserstoffgerinnsel schon direkt entleert. Mitunter enthalten solche Harne auch rote Blutkörperchen, so daß unter diesen Umständen die Fibrinflocken als feinere oder gröbere Blutkoagula erscheinen. Besonders ausgeprägt ist natürlich die Bildung von Faserstoffgerinnseln bei erheblichen Blutungen in die Harnwege oder bei Chylurie, wo durch die nach der Entleerung des Harns eintretende Fibringerinnung oft die ganze Flüssigkeit in eine rote oder farblose Gallerte umgewandelt wird [1]).

Der Nachweis des Fibrins beruht — nach dem gehörigen Auswaschen desselben und vollkommener Befreiung von Blutfarbstoff — auf seiner Unlöslichkeit in thymolisierter 5-proz. Kochsalzlösung, der leichten Quellbarkeit in 0,2-proz. Salzsäure und der schnellen Lösung der sauren Gallerte nach der Zugabe von etwas Pepsin.

Da wir den Enzymen eiweißähnlichen Charakter zusprechen, möge auf deren Vorkommen im Harn auch an dieser Stelle noch einmal hingewiesen werden [2]). Die Bedeutung dieser Stoffe in den Ausscheidungen ist bereits besprochen worden. Es erübrigt daher nur, die Methoden anzuführen, nach welchen sich die ungelösten Fermente aus dem Harn isolieren und dann an ihren Wirkungen erkennen lassen.

Zum Nachweis des **Pepsins** kann die Eigenschaft des frischen Fibrins benutzt werden, das Enzym seinen Lösungen zu entziehen, indem der Faserstoff dasselbe energisch absorbiert (vgl. Teil I, S. 182). Man leitet zweckmäßig durch den Urin, welcher sauer reagieren muß, während einer Reihe von Stunden mit Hilfe des Aspirators einen schwachen Luftstrom. Hat man zum Harn fein zerschnittene Fibrinflocken gegeben, so kommen diese durch die Bewegung der Flüssigkeit mit allen Teilen derselben in fortwährende Berührung, nehmen das Pepsin vollständig auf und gehen nach dem Auswaschen und Uebergießen mit 0,2-proz. Salzsäure bei Körpertemperatur bald in Lösung. In dieser Flüssigkeit läßt sich dann früher oder später — nach dem Aussalzen des gelösten Eiweißes und der Albumosen — durch die Biuretreaktion Pepton nachweisen. Ein gleichzeitig anzustellender Kontrollversuch mit einer Portion desselben Urins, in welchem aber vor dem Versuch das Ferment durch Aufkochen zerstört wurde, darf nicht unterlassen werden. Uebrigens ist das Pepsin nur beim Menschen und Hunde gefunden worden. Beim Kaninchen

---

1) Vgl. Senator, Virchow's Arch., Bd. 60, 1874, S. 490, sowie Fr. Müller, Mitteil. aus der mediz. Klinik zu Würzburg, Bd. 1, 1885, S. 267.

2) Vgl. Teil I, S. 103, wo auch die Litteratur hierüber angeführt ist.

gelang mir der Nachweis desselben unter den verschiedensten Ernährungsverhältnissen nicht[1]).

Um die Gegenwart von **Ptyalin** im Harn zu beweisen[2]), wird in der Weise vorzugehen sein, daß man möglichst viel Harn unter Umrühren mit Kalkwasser annähernd neutralisiert, so daß ein feiner Niederschlag von Calciumphosphat entsteht, der das diastatische Ferment wenigstens teilweise mit niederreißt. Der Niederschlag wird abfiltriert, ausgewaschen und in wenig Wasser suspendiert, welchem etwas reine Stärkelösung hinzugefügt wird. Nach dem gehörigem Vermischen beider Flüssigkeiten und halbstündigem Stehen bei Körpertemperatur wird filtriert und das Filtrat auf seinen Zuckergehalt untersucht. Ein Kontrollversuch mit einer vorher aufgekochten Probe des in Wasser suspendierten Kalkniederschlages ist auch hier zu empfehlen.

Die Prüfung auf **Labferment** erfolgt am besten nach der von Helwes[3]) gegebenen und nach meinen Erfahrungen sehr zuverlässigen Vorschrift. Nach dieser werden 5 ccm frische Milch, 1 ccm 0,6-proz. Salzsäure und 5 ccm Harn zusammengegossen. Die verdünnte Salzsäure hat den Zweck, den neutralen Kaseïnkalk in sauren Kaseïnkalk überzuführen. Hierdurch entsteht keine sichtbare Veränderung der Lösung, aber die geringen Labmengen können viel schneller die Umsetzung des Kaseïns in Käsestoff bewirken (vgl. Teil I, S. 195). Die Milch gerinnt in diesem Versuch bei Körpertemperatur im Verlauf weniger Minuten, während eine Kontrollprobe mit vorher gekochtem Harn flüssig bleibt.

Bei allen diesen Prüfungen des Harns auf Enzyme ist möglichst Morgenharn zu verwenden (vgl. Teil I, S. 103).

Als Hämaturie bezeichnet man das Auftreten von **Blut** im Urin. Diese Erscheinung findet sich — meist neben Albuminurie — nicht selten bei akuter Nephritis sowie bei Hyperämie der Nieren infolge von Kreislaufsstörungen, ferner bei Blutungen in die Harnwege infolge mancherlei Erkrankungen des Nierenbeckens, der Harnleiter, der Harnblase und der Harnröhre.

Die Beimengung von Blut zum Urin ist in den meisten Fällen ohne weiteres aus der Farbe desselben zu erkennen. Er erscheint, je nach der Quantität des darin vorhandenen Blutes, hell- oder dunkelblutrot. Häufig aber findet man den frisch gelassenen Urin auch braunrot bis schwarzbraun, selbst ins Grüne spielend gefärbt. Letzteres ist der Fall, wenn das **Hämoglobin** durch eine längere Ein-

---

1) Ueber diesen Nachweis von Pepsin im Harn vgl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 291, sowie E. Stadelmann, Untersuchungen über den Pepsin-Fermentgehalt des normalen und pathologischen Harns, ebendas., Bd. 7, 1889, S. 212.

2) Nach den Befunden von Rosenberg soll sich auch das Ptyalin, gleich dem Pepsin, durch frisches Fibrin dem Harn entziehen lassen. Vgl. B. Rosenberg, Ueber das diastatische Ferment im Harn, Inaug.-Dissert., Tübingen 1890. Dieselbe Eigenschaft wie frisches Fibrin sollen auch feine Schwämmchen besitzen, wenn man dieselben in den Harn legt. Vgl. J. Bendersky, Ueber die Ausscheidung der Verdauungsfermente aus dem Organismus, Virchow's Arch., Bd. 121, 1890, S. 554.

3) Vergl. F. Helwes, Ueber Labferment im menschlichen Harn, Pflüger's Arch., Bd. 43, 1888, S. 391.

wirkung des Harns in **Methämoglobin** umgewandelt wurde. Diese Umwandlung des genuinen Blutfarbstoffs in braunes Methämoglobin soll im allgemeinen auf eine Blutung in den oberen Harnwegen, speciell den Nieren hinweisen, wiewohl auch hellrote Harne nach meinen Erfahrungen bei Nierenblutungen vorkommen.

Durch jede Blutbeimengung ist der Harn mehr oder weniger getrübt durch zellige Elemente, besonders durch rote Blutkörperchen, welche nach der Bildung eines rötlich-braunen Bodensatzes leicht mikroskopisch als gelbe, kreisrunde Scheiben mit centraler Delle zu erkennen sind, die, von der Seite gesehen, Bisquitform zeigen. Häufig findet man sie gequollen, oder aber in sauren konzentrierten Urinen geschrumpft und dann zackig. Bei sehr langdauernder Einwirkung des Harns auf die roten Blutkörperchen kann das Hämoglobin derselben fast vollkommen ausgelaugt werden, so daß sie dann als farblose, teilweise zerfallene Kugeln, als sogenannte „Schatten" erscheinen.

Außer den roten Blutkörperchen finden sich in bluthaltigen Harnen, wenn auch weniger regelmäßig, mikroskopisch nachweisbare, aus geronnenem Blut bestehende Abgüsse der Harnkanälchen, die sogenannten „Blutcylinder", welche mit Sicherheit das Bestehen einer Nierenblutung anzeigen. Die Anwesenheit anderer Blutgerinnsel (siehe S. 367) ist ziemlich selten.

Meist wird der soeben geschilderte makroskopische und mikroskopische Befund das Bestehen einer Hämaturie feststellen können. Im anderen Falle muß man sich mit dem Nachweis des im Harn gelösten Hämoglobins begnügen, wobei sich dann allerdings nicht entscheiden läßt, ob Hämaturie oder Hämoglobinurie vorliegt.

Auf letztere Erscheinung ist schon früher (vgl. Teil I, S. 173) hingewiesen worden. Sie entsteht immer, wenn größere Mengen von Blutkörperchen in der Blutbahn durch die lösende Einwirkung gewisser heterogener Substanzen zerstört werden. Als solche Schädlichkeiten wurde die Einspritzung von viel Wasser, gallensauren Salzen, Glycerin und die Einwirkung zahlreicher Gifte bereits genannt (a. a. O.). Beim Menschen ist Hämoglobinurie namentlich bei Gallenstauung durch die Wirkung der Cholate [1]), nach Intoxikationen mit Arsenwasserstoff [2]), Salz- und Schwefelsäure [3]), Karbolsäure [4]), Pyrogallussäure [5]), giftigen Pilzen [6]), Chinin [7]) und Kaliumchlorat [8]) beobachtet worden. Dasselbe hat man gefunden nach Bluttransfusionen [9]), falls

1) Vgl. W. Legg, Virchow-Hirsch Jahresber., 1875, II, S. 245. Murri, ebendas., 1879, II, S. 206 sowie Centralbl. f. klin. Med., 1880, No. 39.

2) Wächtler, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 28, 1878, S. 251.

3) Naunyn, Du Bois' Arch., 1868, S. 413. Bamberger, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1874, S. 571.

4) Zur Nieden, Berl. klin. Wochenschr., 1881, No. 48.

5) Neisser, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 1, 1880, S. 88.

6) Bostroem, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 32, 1882, S. 209. Ponfick, Virchow's Arch., Bd. 88, 1882, S. 445.

7) Rivet, L'Union medic., Novemb. 1881.

8) Hofmeier, Deutsch. med. Wochenschr., 1880, S. 506 u. 519.

9) Vgl. hierüber namentl. Ponfick, Virchow's Arch., Bd. 62, 1875, S. 273 sowie Berl. klin. Wochenschr., Bd. 20, 1883, S. 389.

hierbei Blutkörperchen zerfallen, umfangreichen Hautverbrennungen[1]) und schweren Infektionskrankheiten[2]). Das Wesen der sogenannten paroxysmalen Hämoglobinurie[3]), welche anscheinend ein selbständiges Leiden vorstellt und nur in vorübergehenden Anfällen bei bestimmten Personen nach Erkältungen oder starken Muskelanstrengungen auftritt, bedarf noch der Aufklärung. Jedenfalls ist auch bei dieser Erkrankung durch die Blutuntersuchung festgestellt[4]), daß sie auf einer Auflösung von Blutkörperchen, welche schon in der Säftemasse erfolgt, beruht. Der ins Plasma übergetretene Blutfarbstoff bildet aber unter allen Umständen für den Organismus einen nicht weiter verwendbaren Fremdkörper, dessen sich der Körper rasch zu entledigen sucht[5]). Kann das in größerer Menge frei gewordene Hämoglobin nicht schnell und vollkommen von der Leber festgehalten werden, so erscheint der Ueberschuß des Blutfarbstoffs im Harn, dem dann wohl auch immer mehr oder weniger Gallenfarbstoff beigemischt ist (vgl. Teil I, S. 173).

Will man feststellen, ob ein Harn Hämoglobin, Methämoglobin oder beide Farbstoffe gelöst enthält, so kann hierüber nur die spektroskopische Untersuchung entscheiden, welche nach dem Filtrieren des Urins in 4—5 cm dicken Schichten zunächst bei schwach saurer Reaktion vorgenommen wird. Ist ein Harn alkalisch, so säuert man denselben vorher ganz schwach mit Essigsäure an.

Bei Gegenwart von genügenden Hämoglobinmengen erkennt man die beiden Streifen des Pigments im Gelb und Grün zwischen D und E. Ist die Färbung zu stark, so tritt das spektroskopische Bild erst nach einer gewissen Verdünnung des Urins mit Wasser deutlich hervor. Doch ist der Nachweis des Blutfarbstoffs erst dann sicher er-

---

1) Vgl. F. Hoppe-Seyler, Ueber die Veränderungen des Blutes bei Verbrennungen der Haut, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 1.

2) Naunyn, Du Bois' Arch., 1868, S. 423. Heubner, Hämoglobinurie bei Scharlach, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 23, 1879, S. 282. Stolnikow, Petersburger med. Wochenschr., 1880, No. 27 u. 28. Kohlstock, Ein Fall tropischer biliöser Malariaerkrankung mit Hämoglobinurie, Berl. klin. Wochenschr., 1892, S. 227. Ueber die wahrscheinlich ebenfalls auf einer Infektion beruhende Hämoglobinurie der Neugeborenen siehe Winkel, Deutsche med. Wochenschr., 1879. Sandner, Münchener med. Wochenschr., 1886. Baginsky, Deutsche med. Wochenschr., 1889, No. 4, S. 73. Ueber eine ähnliche Erscheinung bei Rindern vgl. Babes, Virchow's Arch., Bd. 115, 1889, S. 107.

3) Diese Krankheit ist bereits 1794 von Charles Stewart beschrieben worden. Vgl. ferner namentlich die Abhandlungen von Popper, Virchow-Hirsch Jahresber., 1868, I, S. 221. Rosenbach, Deutsch. mediz. Wochenschr., 1880. Prior, Münchener med. Wochenschr., 1880, No. 30—33. Lépine, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1881, No. 8, S. 146. Fleischer, Berl. klin. Wochenschr., 1881, S. 691, sowie Leube, Die Lehre vom Harn, 1882, S. 378—379. Kast, Deutsch. med. Wochenschr., 1884. Bastianelli, Centralbl. f. klin. Med., 1889, No. 23, S. 403. Die übrige Litteratur findet sich bei Thomas in Neubauer und Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 39.

4) Vgl. Küssner, Deutsche med. Wochenschr., 1879, No. 37.

5) Vgl. Teil I, S. 242, sowie namentlich Ponfick, Berl. klin. Wochenschrift, Bd. 20, 1883, S. 389.

bracht, wenn nunmehr auch nach dem schwachen Alkalisieren mittels Ammoniaks und Zusatz von Schwefelammonium mit folgender Filtration der breite Streifen des reduzierten Blutfarbstoffs erscheint. Wegen der verhältnismäßig schwachen Absorptionskraft des vom respiratorischen Sauerstoff befreiten Hämoglobins kann indessen die Erkennung seines Absorptionsstreifens Schwierigkeiten machen. In diesem Falle fügt man zu der ammoniakalischen und schwefelammonium-haltigen Lösung noch starke Natronlauge hinzu, wodurch aus dem reduzierten Hämoglobin neben Alkalialbuminat Hämochromogen entsteht, von dessen Absorptionsstreifen besonders derjenige, welcher zwischen den beiden Streifen des Sauerstoffhämoglobins liegt, ziemlich dunkel und daher leicht wahrnehmbar ist [1]).

Wohl in jedem Harn, welcher Blutfarbstoff führt, läßt sich mehr oder weniger deutlich, meist sogar vorwiegend auch Methämoglobin nachweisen [2]), und zwar durch den allein für das Methämoglobin charakteristischen, im Rot zwischen C und D liegenden Absorptionsstreifen. Beim Zusatz von Ammoniak und Schwefelammonium verschwindet derselbe, und es entsteht dann, wie vorher beim Oxyhämoglobin, der breite Absorptionsstreif des sauerstofffreien Blutfarbstoffs. Auch wird der Methämoglobinstreifen ausgelöscht, wenn man den betreffenden sauren Urin mit basisch essigsaurem Blei oder, falls er neutral ist, mit neutralem Bleiacetat versetzt, wodurch nur das Methämoglobin, nicht aber das Hämoglobin gefällt wird.

Da indessen, wie erwähnt, Methämoglobin konstant in jedem blut- oder hämoglobinhaltigen Harn gefunden wird, ist die spektroskopische Untersuchung auf Blutfarbstoffe für praktische Zwecke durchaus zu entbehren, um so mehr, als sich das Hämoglobin viel einfacher und unvergleichlich schärfer durch rein chemische Methoden nachweisen läßt, wobei es gleichgültig ist, ob es sich um Hämoglobin, Oxyhämoglobin oder Methämoglobin handelt.

Besonders zu empfehlen ist die altbewährte, zuerst von Heller [3]) angegebene Methode, nach welcher man eine Probe des mit etwas Lauge alkalisch gemachten Urins einmal aufkocht. Ist Hämoglobin vorhanden, so erscheint der flockige Niederschlag der Erdphosphate nach dem Absetzen nicht, wie in der Norm, weiß, sondern durch die Absorption von Hämatin blutrot gefärbt. Eine Kontrollprobe mit normalem Harn läßt den Unterschied besonders deutlich hervortreten. Die Probe gelingt noch ausgezeichnet, wenn man zu einem Liter normalen Harns 1 ccm lackfarbenes Blut (= 0,125 g Hämoglobin) hinzufügt; setzt man nur halb so viel Blut hinzu, so wird der Phosphatniederschlag nur erdbeerfarben [4]). Ist der Urin sehr dunkel gefärbt, z. B. bei gleichzeitiger Gegenwart von Gallenfarbstoffen, so läßt man zur besseren Erkennung des Niederschlages denselben sich absetzen und ersetzt die darüberstehende Flüssigkeit nach wieder-

---

1) Vgl. hierüber besonders G. Linossier, Ueber die spektroskopische Aufsuchung des Blutes, Bull. Soc. Chim., Bd. 49, 1888, S. 691.

2) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 7. Vgl. auch L. Lewin und C. Posner, Zur Kenntnis der Hämaturie, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1887, S. 354.

3) Heller, Zeitschr. d. k. k. Gesellsch. d. Aerzte zu Wien, 1858.

4) Vgl. C. Rosenthal, Ueber den chemischen Nachweis von gelöstem Blutfarbstoff im Harn, Virchow's Arch., Bd. 103, 1886, S. 516.

holtem Dekantieren durch Wasser. Doch ist zu bemerken, daß nach Einnahme von Senna, Santonin und Rheum Farbstoffe in den Harn übergehen, welche zu Täuschungen Veranlassung geben können. Eine Medikation muß daher ausgeschlossen sein.

Viel umständlicher, aber feiner und sicherer als die eben erwähnte Methode, ist das Verfahren von STRUVE [1]), welches die Darstellung von Häminkrystallen aus dem Harn bezweckt. Man versetzt den auf Blutfarbstoff zu untersuchenden Urin mit wenig Ammoniak, so daß derselbe schwach alkalisch wird, fügt Gerbsäure hinzu, solange noch die entstehende Fällung sich vermehrt, säuert schwach mit Essigsäure an, sammelt und trocknet den mit Wasser ausgewaschenen Niederschlag, welcher aus der Gerbsäureverbindung des Hämoglobins besteht, bei gelinder Wärme. Nach dem Zerreiben dient das trockene Pulver, dem man eine Spur Kochsalz zusetzt, zur Darstellung der TEICHMANN'schen Krystalle [2]), welche aber unter diesen Umständen meist sehr klein sind, so daß sie bei starker Vergrößerung aufgesucht werden müssen. Eine andere Probe des Tanninniederschlages kann man nach dem Veraschen im Platintiegel und Ausziehen mit etwas Salzsäure zur Anstellung der Eisenreaktionen verwenden, welche bei Gegenwart von Blutfarbstoff stark und deutlich ausfallen, während sie bei einer reinen Albuminurie, wenn man in derselben Weise verfährt, höchstens spurweise angedeutet sind [3]).

Schließlich soll bemerkt werden, daß sich beim Aufkochen von blutfarbstoffhaltigen Harnen das Hämoglobin als braunes Gerinnsel abscheidet, welches bei gleichzeitiger Albuminurie sich dem Eiweißkoagulum beimischt und dasselbe braun oder grünlich färbt. Kocht man den abfiltrierten Niederschlag mit wenig Alkohol aus, dem einige Tropfen verdünnter Schwefelsäure zugesetzt sind, so färbt sich die saure Flüssigkeit braunrot und enthält jetzt Hämatin, welches spektroskopisch deutlich zu erkennen ist.

Die von ALMÉN angegebene Methode, wonach sich Blutfarbstoff im Harn durch die blaue Färbung erkennen läßt, welche entsteht, wenn man den Urin mit einer Mischung von verharztem Terpentinöl und ebensoviel Guajaktinktur versetzt, ist durchaus zu entbehren. Das Verfahren bietet gegenüber der HELLER'schen Probe keinerlei Vorteil, erfordert stets frisch bereitete Guajaktinktur und führt zu einer sehr unbequemen Verunreinigung der Eprouvetten.

Außer dem Hämoglobin und Methämoglobin sind in seltenen Fällen auch Zersetzungsprodukte des Blutfarbstoffs im Harn angetroffen worden, wiewohl die betreffenden Urine ganz frisch zur Untersuchung gelangten.

So fand HUPPERT [4]) in einem Harn nach Schwefelsäurevergiftung durch die spektroskopische Untersuchung **Hämatin.** Ferner haben eine Reihe von Forschern das eisenfreie **Hämatoporphyrin** im Urin nachgewiesen [5]). Dieses tritt bisweilen nach dauerndem Sulfo-

1) H. STRUVE, Zeitschr. f. analyt. Chemie, Bd. 11, 1872, S. 29.

2) Vgl. S. 157.

3) Vgl. ROSENTHAL, a. a. O.

4) HUPPERT in Neubauer und Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 308.

5) Vgl. besonders E. SALKOWSKI, Ueber Vorkommen und Nachweis des Hämatoporphyrins im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 286, sowie O. HAMMARSTEN, Ueber Hämatoporphyrin im Harn, Skand.

nalgebrauch, vielleicht auch nach anderen Vergiftungen, als Harnbestandteil auf. Der Farbstoff erteilt dem Harn ein dunkles, fast schwarzes Aussehen, während der Urin in dünnen Schichten gelbrot bis violett erscheint. Zur Isolierung wird das Hämatoporphyrin [1]) mittels alkalischer Barytlösung gefällt und aus dem Niederschlage durch Behandlung desselben mit salzsäurehaltigem Alkohol in letzteren aufgenommen. Hierdurch erhält man eine rotviolette Lösung, welche die beiden Absorptionsstreifen des sauren Hämatoporphyrins in ausgesprochener Weise erkennen läßt, dagegen nach Uebersättigung mit Ammoniak die vier Streifen zeigt, welche dem Farbstoff in alkalischer Lösung eigen sind. Ferner läßt sich das Hämatoporphyrin, welches als Alkaliverbindung im Urin enthalten ist, aus einem neutralen Harn, nach dem Einengen desselben auf dem Wasserbade, durch absoluten Alkohol fällen und in Wasser wieder aufnehmen. Von HAMMARSTEN [2]) ist übrigens der Farbstoff aus mehreren Harnen in Krystallen dargestellt worden. Nach den Untersuchungen dieses Forschers scheinen verschiedenartige Hämatoporphyrine im Urin aufzutreten. In zwei Fällen war der isolierte Farbstoff zweifellos mit dem von NENCKI und SIEBER (vgl. Teil I, S. 171) dargestellten Hämatoporphyrin identisch, in einem anderen Falle dagegen zeigte das Harnpigment in seinen Löslichkeitsverhältnissen und spektroskopischem Verhalten kleine Differenzen.

Zweifellose Abkömmlinge des Blutfarbstoffs, nämlich ein rotes und ein gelbes Pigment, welche aber sonst unbekannt sind, hat ferner BAUMSTARK [3]) aus dem Harn eines leprösen Patienten mit periodischer Milzschwellung dargestellt und eingehend untersucht. Er bezeichnet die beiden Pigmente als **„Urorubrohämatin“** und **„Urofuskohämatin“**. Beide Farbstoffe sind wahrscheinlich aus dem Hämatin ($2 . C_{34}H_{35}N_4FeO_5$) durch Aufnahme von 16 Molekülen Wasser entstanden. Während aber in dem roten Pigment 8 H des Hämatins durch 4 O ersetzt sind ($C_{68}H_{94}N_8Fe_2O_{30}$), ist der gelbe Farbstoff eisenfrei, indem für die beiden Eisenatome des Hämatins 4 H eintreten ($C_{68}H_{106}N_8O_{26}$). Nur das Urorubrohämatin zeigt ein eigentümliches Absorptionsspektrum.

Wegen ihrer Aehnlichkeit mit den entsprechenden Pigmenten der Haut, Haare und der Netzhautepithelzellen bezeichnet man als **Melanine** dunkelbraune bis schwarze Farbstoffe, welche bei Kranken

---

Arch. f. Physiol., Bd. 3, 1891, S. 319. Von anderen Untersuchungen sind zu erwähnen: MAC MUNN, Proc. Roy. Soc., 1880, S. 208. S. NEUSSER, Ein neuer pathologischer Harnfarbstoff, Sitzungsber. d. Wiener Ak., Bd. 84, 1881, III, S. 536. RANKING und PARDINGTON, Lancet 1890, II, No. 12, S. 607. A. JOLLES, Ueber das chemische Verhalten der Harne bei Sulfonalintoxikation, Intern. klin. Rundschau, 1891, No. 49 und 50. S. HEDIN, Ein Fall von Hämatoporphyrinurie, Ref. in Maly's Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 22, 1892, S. 532. G. SOBERNHEIM, Deutsch. med. Wochenschr., 1892, No. 24. STOKVIS, Ueber Hämatoporphyrinurie, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 593.

1) Vgl. SALKOWSKI, a. a. O. S. 297.

2) HAMMARSTEN, a. a. O.

3) BAUMSTARK, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 1170 sowie Pflüger's Arch., Bd. 9, 1874, S. 568. Vgl. auch J. H. SCHULTZ, Inaug.-Diss., Greifswald 1874.

mit melanotischen Geschwülsten bisweilen andauernd, in anderen Fällen vorübergehend sich im Harn vorfinden. Entweder werden die Pigmente direkt entleert, oder aber sie bilden sich, was häufiger ist, nach längerem Stehen des normal gefärbten Urins durch die oxydierende Wirkung der Luft aus einem Chromogen, welches daher als Melanogen bezeichnet wird. Daß die dunklen Harnfarbstoffe mit den Pigmenten der malignen Tumoren identisch sind, kann keinem Zweifel unterliegen und ist schon von jeher angenommen worden [1]. Dagegen stimmen die in verschiedenen Fällen von Melanosarkom und Melanokarcinom aus den Geschwülsten oder den Harnen gewonnenen Farbstoffe in ihren Lösungsverhältnissen und in ihrer Zusammensetzung nicht völlig überein, wobei es allerdings sich fragt, inwieweit es wirklich gelungen ist, die Pigmente zur Analyse rein darzustellen. Man hat daher auch den Farbstoffen verschiedene Namen wie „Phymatorhusin" und „Hippomelanin" gegeben [2]. Nach den Untersuchungen von BRANDL und PFEIFFER [3]) scheint es festzustehen, daß die Melanine zum Teil eisenhaltig sind, zum Teil aber des Eisens entbehren. Ferner kann man von derartigen Farbstoffen solche mit geringem und solche mit sehr hohem Schwefelgehalt unterscheiden.

Jedenfalls sind auch die pathologischen Melanine gleich den normalen Pigmenten dieser Art Abkömmlinge des Blutfarbstoffes. Dies geht aus verschiedenen Befunden hervor.

Zunächst sind Fälle beobachtet, wo sich nach mikroskopischen Befunden in den Geschwulstzellen neben normalen Blutkörperchen auch stark veränderte und zerfallene vorfanden, während zugleich Pigmentschlacken von allen möglichen Farbennüancen bis zum dunkelsten Braun zur Ablagerung gelangten [4]. Es liegt somit die Annahme nahe, daß diese braune Farbstoffmasse durch eine Art cellularer Verdauung aus dem Hämoglobin hervorgegangen ist. Bei ihrer ziemlichen Löslichkeit in den alkalischen Geschwulstflüssigkeiten gelangen die Pigmente in die Cirkulation und kommen dann mit dem Urin zur Ausscheidung.

Weiter aber spricht für die Bildung der Melanine aus dem Blutfarbstoff die bei manchen Kranken dieser Art nachgewiesene gewaltige Abnahme des Hämoglobingehaltes und der Zahl der roten Blutkörperchen bis auf die Hälfte der Norm [5]. Hiernach scheint das Hämoglobin successive in Melanin umgeformt zu werden.

---

1) FAWDINGTON 1826. Vgl. hierüber POLLAK, Wiener med. Wochenschr., 1889, S. 1473.

2) Vgl. BERDEZ und NENCKI, Ueber die Farbstoffe der melanotischen Sarkome, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 20, 1886, S. 346 und SIEBER, ebendas., S. 362.

3) J. BRANDL und L. PFEIFFER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 370. Hier findet sich eine übersichtliche Zusammenstellung der bekannten Analysen von Melaninen. Weitere analytische Angaben hierüber finden sich bei K. MÖRNER, Zur Kenntnis von den Farbstoffen der melanotischen Geschwülste, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 75. Hier findet sich auf S. 140 die umfangreiche ältere Litteratur. Vgl. auch Bd. 12, 1888, S. 229.

4) Vgl. NEPVEU, Mém. de la soc. de biol., Bd. 24, 1872, S. 3, sowie VOSSIUS, Arch. f. Ophthalm., Bd. 31, 1885, II, S. 161.

5) Vgl. BRANDL und PFEIFFER, a. a. O. S. 371.

Das Melanogen des Harns bildet sich erst sekundär im Organismus, vielleicht in der Leber, indem die freien Melanine mit einem anderen Stoff sich zu einer farblosen Verbindung paaren. Denn als MIURA[1]) Melanin, welches er aus einem melanotischen Milztumor vom Pferde gewonnen hatte, einem Kaninchen in die Bauchhöhle injizierte, enthielt der normal gefärbte Harn des Tieres kein Melanin, dagegen sehr deutlich Melanogen.

Werden die Melanine nicht als solche, sondern in der Form von Melanogen im Harn ausgeschieden, so zeigt derselbe keine besondere Färbung, wird aber sogleich braunschwarz beim vorsichtigen Zusatz eines Oxydationsmittels, von welchen besonders rauchende Salpetersäure, Chromsäure, Bromwasser und Eisenchlorid empfohlen worden sind[2]).

Zur Reindarstellung der Pigmente ist es am zweckmäßigsten, dieselben durch Barytwasser zu fällen. Der braungelbe Barytniederschlag giebt dann bei der Behandlung mit starker Sodalösung die Farbstoffe an die Flüssigkeit ab, aus welcher dann durch Uebersättigung mit Schwefelsäure die Melanine fast vollkommen ausgeschieden werden. Durch wiederholtes Auflösen in verdünnter Lauge und Fällen durch Essigsäure scheint man die Farbstoffe mehr oder weniger rein zu erhalten. Doch bemerkt man schon hierbei, daß die Melanine nicht einheitliche Substanzen sind, da ein Teil des Farbstoffs in der Essigsäure gelöst bleibt, während ein anderer Anteil darin ganz unlöslich ist. Deutliche Absorptionsstreifen besitzen die Melanine nach den meisten Angaben nicht.

Bei perniciöser Malaria hat man bisweilen ein massenhaftes Auftreten feinster braunschwarzer Körnchen, welche zum Teil von Leukocyten eingeschlossen sind, im Blut beobachtet und diesen Zustand als „Melanämie“ bezeichnet[3]). Diese Blutveränderung hat ebenfalls die Ausscheidung von braunem Farbstoff im Harn zur Folge. Doch ist das Pigment nicht gelöst, sondern, wie im Blut, als feinste Körn-

---

1) M. MIURA, Beitrag zur Kenntnis des Melanins, Virchow's Arch., Bd. 107, 1887, S. 250.

2) Von den in der Litteratur vorhandenen Abhandlungen über Melanurie sollen nur folgende angeführt werden: EISELT, Die Diagnose des Pigmentkrebses durch den Harn, Prager Vierteljahresschr. f. prakt. Heilk., 1858, III, S. 190 und 1862, IV, S. 26. BOLZE, Zur Harnausscheidung bei Pigmentkrebs, Prager Vierteljahresschr. f. prakt. Heilk., 1860, II, S. 140. GANGHOFER und PRIBRAM, Ueber das Verhalten des Harns bei Melanosen, ebendas., 1876, II, S. 77. ZELLER, Ueber Melanurie, Langenbeck's Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 29, 1883, S. 245. THORMÄHLEN, Ueber einen noch nicht bekannten Körper im pathologischen Menschenharn, Virchow's Arch., Bd. 108, 1887, S. 317. v. JAKSCH, Beitrag zur Kenntnis des Verhaltens des Harns bei der Melanurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 385. K. MÖRNER, a. a. O. J. BRANDL und PFEIFFER, a. a. O. Weitere Litteraturangaben finden sich in den angeführten Abhandlungen, sowie bei THOMAS in Neubauer und Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 58 und 60. Vgl. ferner H. SENATOR, Ueber schwarzen Urin und schwarzen Ascites, Charité-Annal., 1891. F. HOPPE-SEYLER, Ueber Blut und Harn eines Falles von melanotischem Sarkom, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 179.

3) Vgl. FRERICHS, Klinik der Leberkrankheiten, 1858, I, S. 343. OPPOLZER, Wiener med. Wochenschr., Bd. 10, 1860, No. 25 u. 26. BASCH, Wiener mediz. Jahrbücher, 1873, S. 233.

chen im Urin vorhanden, während meist infolge der starken Nierenreizung gleichzeitig Albuminurie besteht. Das braune Harnpigment bei Melanämie steht offenbar den erwähnten Farbstoffen des Urins, welche aus den melanotischen Tumoren stammen, sehr nahe.

Wird durch irgend welche und häufig nicht leicht zu übersehende Verhältnisse der normale Abfluß der Galle aus den Gallengängen zum Darm behindert, so daß der Druck der Gallenflüssigkeit oberhalb des Hindernisses eine gewisse, über die Norm nur wenig gesteigerte Höhe erreicht, so werden von den Lymphgefäßen Gallenbestandteile resorbiert, welche ins Blut und damit auch in den Harn gelangen.

Während die gallensauren Salze nur selten im Urin gefunden werden, ist die Ausscheidung von **Gallenfarbstoff** ein sehr häufiges Vorkommnis. Daß nur auf eine solche Gallenstauung jeder Uebertritt von Gallenfarbstoff ins Blut — sogenannter Ikterus — bezogen werden muß, ist früher ausführlich besprochen worden. Eine Umwandlung von Blutfarbstoff in Gallenpigment außerhalb der Leber — ein „hämatogener Ikterus" — scheint nicht zu existieren (vgl. Teil I, S. 179). Selbst der nach den zahlreichen schon genannten Vergiftungen zu beobachtende Ikterus ist nur die Folge einer Gallenstauung, weil das Lebersekret infolge der abnorm gesteigerten Umformung von Hämoglobin in Gallenpigment und der dadurch bedingten Verstopfung der feinsten Gallengänge nicht schnell genug zur Ausscheidung in den Darm gelangen kann (vgl. Teil I, S. 173).

Der im frisch gelassenen „ikterischen" Harn vorhandene Gallenfarbstoff ist stets Bilirubin (vgl. Teil I, S. 166 u. ff.), erst beim Stehen des Harns an der Luft bildet sich aus diesem Pigment durch Oxydation Biliverdin und dann bei eintretender Fäulnis weitere Abkömmlinge desselben, nämlich Bilifuscin, Biliprasin und Bilihumin (vgl. Teil I, S. 180). Vielleicht bilden sich diese Stoffe auch bei Ikterus mit gleichzeitiger infektiöser Cystitis in der Harnblase, da unter diesen Umständen öfter die Entleerung dunkler Farbstoffe im Harn beobachtet wurde, welche keine Gallenfarbstoffreaktionen gaben, wiewohl sie ohne Zweifel zu dem Gallenfarbstoff in Beziehung standen [1]).

Der ikterische Harn verrät sich schon durch sein safrangelbes bis grünlich-braunes Ansehen. Schüttelt man eine Probe desselben in einem Glascylinder, so erscheint der reichlich entstandene Schaum deutlich gelb. Das Bilirubin ist fast immer vollkommen als Alkaliverbindung im Harn gelöst, doch sind auch abgeschiedene Bilirubinkrystalle beim Stehen von ikterischem Harn gefunden worden [2]). Bilden sich beim Abkühlen des Urins Uratsedimente, so reißen dieselben vorhandenes Gallenpigment mit nieder, welches durch verdünnte Soda gelöst werden kann.

Zum Nachweis einer Bilirubinurie stellt man zunächst im Harn direkt die GMELIN'sche Reaktion an [3]). Sollte dieselbe bei Anwesenheit sehr geringer Mengen von Gallenfarbstoff nicht gelingen,

---

1) Vgl. E. SALKOWSKI, Ueber die spontane Zersetzung des Bilirubins, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 227.

2) Vgl. KUSSMAUL, Würzburger medizin. Zeitschr., 1863, IV.

3) Die Reaktionen auf Gallenfarbstoff finden sich Teil I, S. 168 beschrieben.

so gießt man eine größere Harnportion wiederholt durch dasselbe Filter und benutzt es zu der von ROSENBACH angegebenen Abänderung derselben Reaktion. Bleibt auch mit Hilfe dieses Verfahrens das Resultat noch zweifelhaft, so gelangt man sicher zum Ziel, wenn man das Gallenpigment nach HUPPERT aus dem Harn durch die Fällung mit Baryt- oder Kalkmilch isoliert. Der auf dem Filter ausgewaschene Niederschlag läßt dann beim vorsichtigen Betropfen mit etwas verdünnter gelber Salpetersäure die GMELIN'sche Reaktion erkennen [1]). Ferner erhält man aus der Kalkfällung beim Auskochen mit Alkohol und etwas Schwefelsäure eine grüne Biliverdinlösung. Endlich kann auch das Bilirubin nach dem Ansäuern des in ein Becherglas gegebenen Pigmentkalks mit Essigsäure durch alkoholisches Chloroform extrahiert werden, welch letzteres auf Zusatz von viel Wasser mit dem Farbstoff beladen ausfällt und zur GMELIN'schen Probe dienen kann.

Es sind ferner noch mehrere andere Proben zur Erkennung der Bilirubinurie angegeben worden [2]), doch bieten dieselben vor den mitgeteilten keinerlei Vorteil und können daher entbehrt werden.

Die Grundsätze, welche für den Nachweis der **gallensauren Salze** in Betracht kommen, sind früher (vgl. Teil I, S. 162—165) eingehend besprochen worden. Gerade für Harn ist es notwendig, vor der Anstellung der PETTENKOFER'schen Reaktion die Cholate zunächst nach dem PLATTNER'schen Prinzip zu isolieren, worauf die Rechtsdrehung der Lösung, die Spektralerscheinungen der purpurfarbenen Flüssigkeit und womöglich auch die physiologische Wirkung der Substanz auf das schlagende Froschherz festzustellen sind.

Der Gehalt des Harns an gallensauren Salzen ist selbst bei hochgradigem Ikterus stets nur unbedeutend [3]), während die ältere Angabe, daß auch im normalen Harn gallensaure Salze vorkämen, der neueren Kritik nicht Stand zu halten vermochte.

Zum Bilirubin steht das **Urobilin** genannte Pigment in naher Beziehung, welches sich häufig in sehr geringer Menge, aber durchaus nicht immer im normalen Harn vorfindet [4]). In Bezug auf seine Lösungsverhältnisse und sein spektroskopisches Verhalten besitzt es die größte Aehnlichkeit mit dem Hydrobilirubin (vgl. Teil I, S. 175).

1) Auf demselben Prinzip beruht das Verfahren von A. JOLLES. Vgl. Ueber den Nachweis von Gallenfarbstoffen im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 460.

2) Vgl. TROUSSEAU u. DUMONTPALLIER, L'Union méd. 1863, sowie W. SMITH, Dublin Journal, 1876, S. 449. SCHWANDA, Wiener med. Wochenschr., 1865, No. 38 u. 39. UELTZMANN, Wiener med. Presse, 1877, No. 32. STOKVIS, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 12, 1882, S. 226. EHRLICH, Centralbl. f. klin. Med., Bd. 4, 1883, S. 721.

3) Vgl. namentl. auch J. OPIENSKI, Ein Beitrag zur Lehre von der Ausscheidung der Gallensäuren im Harn, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 608.

4) JAFFÉ, Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1868, S. 243 und 1871, S. 465 sowie Virchow's Arch., Bd. 47, 1869, S. 405. Vgl. ferner L. DISQUÉ, Ueber Urobilin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 259. MAC MUNN, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 11, 1881, S. 211 sowie Journ. of Physiol., Bd. 6, 1885, S. 22. F. GRIMM, Ueber Urobilin im Harn, Virchow's Arch., Bd. 132, 1893, S. 246.

Das Urobilin gewinnt man durch Ausschütteln von 100 ccm Harn mit 50 ccm alkohol- und säurefreiem Aether oder Chloroform [1]). Nach dem Abdunsten des letzteren erhält man durch Aufnehmen in wenig Alkohol das offenbar noch stark verunreinigte Pigment in rotgelber Lösung, welche die Absorptionsstreifen des Hydrobilirubins erkennen läßt, sowie besonders nach Zusatz von Chlorzink und Ammoniak grüne Fluorescenz zeigt. Noch häufiger aber erhält man aus normalen Harnen bei genau demselben Verfahren nur einen braunen Farbstoff, welcher nicht fluoresciert und sich spektroskopisch indifferent verhält. Manche Harne dagegen lassen schon direkt spektroskopisch die Anwesenheit von Urobilin erkennen, bisweilen aber erst nach dem Ansäuern mit Salzsäure und längerem Stehen an der Luft. Daher ist die Anschauung berechtigt, daß auch ein Chromogen, das sogenannte „Urobilinogen“ im Harn vorkommt, welches sich durch Spaltung und Oxydation in Urobilin überführen läßt, wie dies ja auch von anderen Harnfarbstoffen bekannt ist. Uebrigens wird das Urobilinogen durch Bleiacetat gefällt, und beim Behandeln des erhaltenen Bleiniederschlages mit salzsäurehaltigem Alkohol geht das Urobilin selbst in Lösung [2]).

Die ältere Annahme einer Identität des Urobilins mit dem Hydrobilirubin, welches aus dem Darmkanal resorbiert werde, ist neuerdings mit Recht in starken Zweifel gezogen worden [3]). Denn die Reaktionen des Urobilins sind ja keineswegs für das Hydrobilirubin charakteristisch, sondern können auch auf ein Oxydationsprodukt des Gallenfarbstoffs, nämlich auf jenes Choletelin (vgl. Teil I, S. 181) bezogen werden, welches, durch Oxydation von Bilirubin in neutraler Lösung dargestellt, sich weder von dem Hydrobilirubin, noch von dem Urobilin unterscheiden läßt. Es ist auch gar nicht einzusehen, warum von allen Gallenfarbstoffen, welche in den oberen Darmpartien als Bilirubin und Biliverdin vorhanden sind, dagegen nur im Dickdarm als Hydrobilirubin, gerade nur das letztere resorbiert werden sollte, um unverändert den Organismus zu passieren.

Ferner sprechen für diese neuere Anschauung, welche das Urobilin als ein Oxydationsprodukt des Gallenfarbstoffs auffaßt, die Befunde einer starken Vermehrung des Pigmentes unter gewissen pathologischen Verhältnissen. Man hat häufig beobachtet, daß in Fällen von Ikterus, wo durch den vollkommenen Verschluß des Ductus choledochus gar keine Gallenfarbstoffe in den Darm gelangten und somit auch Hydrobilirubin gar nicht resorbiert werden konnte, trotzdem Urobilin der einzige im Harn nachweisbare Gallenfarbstoff war, welcher dann in bedeutender Menge auftrat. Im übrigen erscheint das Urobilin ganz erheblich über die Norm vermehrt an Stelle des Bilirubins beim Beginn oder auch beim Ausgang des Ikterus. Dieser Befund

1) Vgl. E. Salkowski, Demonstration von präformiertem Urobilin im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 134.

2) Vergl. J. Esoff, Pflüger's Arch., Bd. 12, 1876, S. 50, sowie L. Disqué, a. a. O. S. 268.

3) Vgl. A. Katz, Die klinische Bedeutung der Urobilinurie, Wiener med. Wochenschr., 1891, No. 28—32. Die ältere Anschauung von einem intestinalen Ursprung des Urobilins, welches demnach mit Hydrobilirubin identisch wäre, hat neuerdings wieder in Friedrich Müller einen Vertreter gefunden. Vgl. Jahresber. f. Tierchem., Bd. 22, 1892, S. 566—567.

läßt sich vielleicht dahin deuten, daß bei ungenügender Abführung des Bilirubins durch die Galle dieser Farbstoff wahrscheinlich in der Leber zunächst eine weitgehende Oxydation zu Choletelin erfährt, welches ins Blut übertritt und mit dem Harn zur Ausscheidung kommt. Kann dann bei größerer Ansammlung des Bilirubins diese Oxydation nicht mehr geleistet werden, so erscheint der Gallenfarbstoff als solcher im Harn [1]).

Noch weiter gewinnt unsere Auffassung von der Natur des Urobilins an Wahrscheinlichkeit durch die Thatsache, daß man nach Resorption größerer Blutextravasate [2]) nach Antifebringebrauch [3]) sowie auch sonst bei Krankheiten und Vergiftungen, welche mit einem gesteigerten Zerfall von Blutkörperchen einhergehen [4]), ein stark vermehrtes Auftreten von Urobilin im Harne konstatiert hat, namentlich während des Fiebers, wo es bei der Bildung eines Uratsedimentes häufig mit diesem niedergerissen wird.

Das Pigment lagert sich übrigens bei seiner pathologischen Vermehrung, gleich dem Bilirubin, auch in der Haut ab, welcher es eine schmutzig gelbe, nicht ins Grüne spielende Färbung verleiht, so daß man von „Urobilinikterus“ zu sprechen pflegt [5]). Bei demselben zeigt der Harn einen starken Gehalt an Urobilin, während die GMELIN'sche Reaktion negativ ausfällt. Hautjucken und Pulsverlangsamung fehlen.

Nach einer Behauptung von MAC MUNN (a. a. O.) sollen das normale und pathologische Urobilin geringfügige spektroskopische Differenzen zeigen und daher nicht identisch sein. Indessen liegt zu einer solchen Annahme nicht die geringste Veranlassung vor, da das Urobilin nachweislich niemals rein dargestellt worden ist [6]), und durch die Beimischung fremder Substanzen sehr leicht geringe Abweichungen im optischen Verhalten entstehen können.

Bei der normalen Urobilinurie, welche, wie schon angedeutet, in den meisten Harnen nicht zu konstatieren ist, handelt es sich offenbar um eine geringfügige Abweichung von den physiologischen Verhältnissen.

Endlich soll erwähnt werden, daß die gelbe Färbung des normalen

1) Vgl. namentl. auch F. GRIMM, Ueber Urobilin im Harn, Virchow's Arch., Bd. 132, 1893, S. 246.

2) Vgl. KUNKEL, Virchow's Arch., Bd. 79, 1880, S. 455. KRETSCHKY, Wiener med. Wochenschr., 1881 und DICK, Arch. f. Gynäk., Bd. 23, 1884. RENNVERS, Beitrag zur Frage des Urobilinikterus, Deutsch. med. Wochenschr., 1892, No. 12.

3) F. MÜLLER, Deutsch. med. Wochenschr., Bd. 13, 1887, S. 27.

4) CAZENEUVE, Gaz. méd. de Paris, 1877. Vgl. auch ZELLER, Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 29, 1883, S. 245.

5) Vgl. besonders GERHARDT, Ueber Urobilinikterus, Korresp. des allg. ärztl. Vereins in Thüringen, Nov. 1878.

6) Ueber die Versuche einer solchen Reindarstellung und Bestimmung des Urobilins vgl. MÉHU, Bull. de l'Acad. de méd., 1878, sowie HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, Handbuch d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 230. Ferner G. HOPPE-SEYLER, Ueber die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten, Virchow's Arch., Bd. 124, 1891, S. 30. FR. MÜLLER, Ueber Ikterus, Verhandl. der Schles. Ges. f. vaterländ. Kultur, Jan. 1892. A. STUDENSKY, Zur Frage der quantitativen Bestimmung des Urobilins im Harne, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 588.

Urins mit dem Urobilin nichts zu thun hat. Die Pigmente, welche die eigentümliche Harnfarbe bedingen, sind vielmehr noch gänzlich unbekannt[1]).

Von unmittelbaren Spaltungsprodukten der Proteïnstoffe treten unter pathologischen Verhältnissen auch einige Amidosäuren im Harn auf, nämlich das Leucin, Tyrosin und das Cystin.

Das **Leucin** und **Tyrosin** (vergl. Teil I, S. 25 u. 26) sind bisweilen, aber durchaus nicht immer, bei einigen Krankheiten im Harn nachgewiesen worden, im Verlaufe deren es zu einem rapiden Zerfall des Lebergewebes kommt, nämlich bei der akuten gelben Leberatrophie und seltener bei der Phosphorvergiftung[2]). Daß auch andere Affektionen, wie schwerer Typhus, Blattern[3]) und Rotz[4]), zur Ausscheidung dieser Stoffe führen können, ist zwar behauptet worden, aber durchaus nicht erwiesen.

Beide Substanzen finden sich, wenn sie im Harn erscheinen, regelmäßig auch in der degenerierten Leber[5]), und zwar oft in erstaunlichen Mengen. Ihre Bedeutung daselbst ist unbekannt. Namentlich läßt sich nicht entscheiden, ob es sich bei ihrer Ansammlung im Lebergewebe um eine Oxydationshemmung normaler Umsetzungsprodukte handelt, oder ob vielmehr ihr Auftreten als der Ausdruck einer den physiologischen Verhältnissen fremden Spaltung des Zellmaterials zu betrachten ist, zu welcher sich aber auch in letzterem Falle augenscheinlich eine herabgesetzte Oxydationsenergie des Organismus gesellt.

---

1) L. v. Udransky vermutet, daß die gelbe Färbung des frisch gelassenen Harns durch Huminsubstanzen veranlaßt wird, welche aus Kohlehydraten bereits im Körper gebildet werden. Vergl. L. v. Udransky, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 51.

2) Frerichs u. Städeler, Wiener mediz. Wochenschr., 1850, No. 30, Korrespondenzblatt d. Vereins z. Förd. d. wissenschaftl. Heilkunde, 1855, No. 13 sowie Arch. f. Anatom. u. Physiol., 1856, S. 47. S. Wyss, Schweiz. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 3, 1864, S. 22. Schultzen und Riess, Ueber akute Phosphorvergiftung und akute Leberatrophie, Berliner Charité-Annalen, Bd. 15, 1869, S. 1. Reichard, Berichte der Jenaer Klinik, 1875, S. 81. A. Fränkel, Ein Beitrag zur Lehre von der akuten Phosphorvergiftung, Berliner klin. Wochenschr., 1878, No. 19. Ossikovszky, Wiener med. Wochenschr., 1881, No. 33 u. 34. E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 192. H. Blendermann, Beiträge zur Kenntnis der Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 241. Wirsing, Akute gelbe Leberatrophie mit günstigem Ausgang, Würzburg 1892.

3) Vgl. Frerichs und Städeler, Ueber das Vorkommen von Leucin und Tyrosin in menschlichen Leichen, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1854, S. 382 und Wiener med. Wochenschr., 1854, S. 465.

4) Folwarczny, Zeitschr. d. Wiener Aerzte, 1858, S. 801.

5) Frerichs u. Städeler, Wyss, Schultzen und Riess, a. a. O. Sotnitschewsky, Ueber Phosphorvergiftung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 391. F. Röhmann, Chemische Untersuchung von Harn und Leber bei einem Fall von akuter Leberatrophie, Berliner klin. Wochenschr., 1888, No. 43, Sep.-Abdr. S. 4. H. Blendermann, a. a. O. S. 246.

Denn unter normalen Verhältnissen wird in den Magen eingeführtes Leucin und Tyrosin, falls letzteres unzersetzt zur Resorption gelangt (vgl. Teil I, S. 212), leicht und vollkommen verbrannt. Nur wenn man durch übergroße Tyrosingaben den Darm damit förmlich überschwemmt, erscheinen bisweilen im Harn als Reste des Tyrosins aromatische Oxysäuren [1]). Es sind dann nicht nur die Mengen der stets im Urin zu findenden Paraoxyphenylessigsäure und Paraoxyphenylpropionsäure erheblich gesteigert, sondern es kann auch zu ihnen die bereits erwähnte Paraoxyphenylmilchsäure (Oxymandelsäure) treten (vgl. S. 270).

Unter diesen abnormen Verhältnissen erscheint auch **Tyrosinhydantoïn** im Harn. Dieses entsteht offenbar durch eine Vereinigung des Tyrosins mit Harnstoff:

$$C_6H_4\begin{matrix}\diagup OH \\ \diagdown CH_2-CH\cdot NH_2-COOH\end{matrix} + CO\begin{matrix}NH_2 \\ NH_2\end{matrix}$$

Tyrosin

$$= C_6H_4\begin{matrix}\diagup OH \\ \diagdown CH_2-\begin{matrix}CH\cdot NH \\ | \\ CO-NH\end{matrix}\end{matrix}\!\!>CO + NH_3 + H_2O$$

Tyrosinhydantoïn

Die Verbindung ist in der Form ihres Hydrates (Tyrosinhydantoïnsäure)

$$C_6H_4\begin{matrix}\diagup OH \\ \diagdown CH_2-\begin{matrix}CH\cdot NH \\ | \\ COOH \quad NH_2\end{matrix}\end{matrix}\!\!>CO$$

von JAFFÉ [2]) auch synthetisch durch die Einwirkung von cyansaurem Kali in erhitzter wäßriger Lösung auf Tyrosin dargestellt worden.

Tyrosin und Leucin finden sich bei der Phosphorvergiftung im Urin meist nur am 6. bis 7. Tage der Krankheit, oft erst kurz vor dem letalen Ausgange, während sich vorher nur eine Vermehrung der aromatischen Oxysäuren — ähnlich wie bei der soeben besprochenen Ueberschwemmung des Darms mit Tyrosin — feststellen läßt (vgl. S. 270).

Für den Nachweis beider Stoffe ist es von Wichtigkeit, zu wissen, daß sie sich in den meisten Fällen vollkommen in Lösung befinden. Nur bei einem besonderen Reichtum des Urins an Tyrosin erscheint dieses als Niederschlag in den bekannten garbenförmigen Nadelaggregaten (vgl. Teil I, S. 25 u. S. 202).

Ist ein Sediment mikroskopisch als Tyrosin erkannt worden, so bedarf es zur Sicherstellung der Diagnose noch des Nachweises, daß der ausgewaschene Niederschlag in Ammoniak löslich ist und daß er, hieraus umkrystallisiert und gereinigt, die MILLON'sche und PIRIA'sche Probe giebt.

Zur Prüfung, ob gelöstes Tyrosin in einem Harn vorhanden ist, wird derselbe vollkommen mit basisch essigsaurem Blei ausgefällt,

1) Vgl. H. BLENDERMANN, a. a. O. S. 251 u. ff.

2) M. JAFFÉ, Ueber die Tyrosinhydantoïnsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 306.

filtriert, das Filtrat durch Schwefelwasserstoff entbleit und nach dem starken Konzentrieren zur Krystallisation stehen gelassen. Hierbei findet man dann häufig auch Leucinkugeln.

Will man aber, um das Tyrosin noch sicherer zu erhalten, auf den immerhin nur mikroskopisch zu führenden Nachweis des Leucins verzichten, so ist es zweckmäßig, vor der Bleifällung den Harn mit alkoholhaltigem Aether auszuschütteln, wodurch ein großer Teil des Harnstoffs, die Phenole und aromatischen Oxysäuren entfernt werden [1]).

Cystin oder das Disulfid der Amidoäthylidenmilchsäure wurde im Harn als das Produkt einer ziemlich selten vorkommenden Stoffwechselanomalie bereits erwähnt [2]). Ferner ist auch schon ausgeführt worden, daß die Cystinurie stets mit Ptomaïnurie, das heißt mit der Ausscheidung der beiden Diamine „Kadaverin“ und „Putrescin“ vergesellschaftet ist [3]).

Es scheinen nach den vorliegenden Untersuchungen (vgl. Teil I, S. 223) bei der in Rede stehenden Affektion Mikroorganismen besonderer Art die Eiweißfäulnis im Darm derartig zu beeinflussen, daß die eben erwähnten Diamine und daneben vielleicht noch andere Substanzen entstehen, welche zwar keine pathologischen Allgemeinerscheinungen hervorrufen, aber dennoch nach ihrer Resorption gewisse Umsetzungen in den Geweben stören.

Und zwar wird speciell die Verbrennung des nicht oxydierten, leicht abspaltbaren Eiweißschwefels beeinträchtigt (vgl. S. 290 u. 291), welcher nur zum Teil zu Schwefelsäure oxydiert wird, während ein mehr oder weniger bedeutender Anteil in organischer Bindung, und zwar als Cystin, zur Ausscheidung kommt. Dasselbe ist höchst wahrscheinlich ein intermediäres Produkt des normalen Stoffwechsels, welches in der Norm der Oxydation zu Schwefelsäure anheimfällt und nur unter gewissen Umständen als solches eliminiert wird.

Hierfür spricht namentlich die Thatsache, daß ähnlich, wie bei der Cystinurie, auch nach der Einverleibung von halogensubstituierten Benzolen und Naphtalinen, besonders nach der Einnahme von Chlor-, Brom- oder Jodbenzol eine Substanz im Harn auftritt, welche den wesentlichen Atomkomplex des Cystins enthält [4]), während gleichzeitig die Ausscheidung der Schwefelsäure stark zurücktritt [5]). Die nach der Eingabe von Chlorbenzol mit dem Urin ausgeschiedene Verbindung

1) Vergl. Schotten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 33.

2) Vgl. Teil I, S. 223 Anmerk. 3, wo sich auch die Litteratur über die Chemie des Cystins angegeben findet.

3) Vgl. Baumann und Udransky, Ueber das Vorkommen von Diaminen, sogenannten Ptomaïnen bei Cystinurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 562 u. Bd. 15, 1891, S. 77. Brieger und Stadthagen, Ueber Cystinurie, Berliner klinische Wochenschr., 1889, No. 16, S. 344 und Virchow's Arch., Bd. 115, Heft 3.

4) Baumann und Preusse, Zur Kenntnis der synthetischen Prozesse im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 309. Jaffé, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 12, 1879, S. 1092. E. Baumann, Ueber Cystin und Cysteïn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 299.

5) Vgl. besonders E. Goldmann, Ueber das Schicksal des Cysteïns und über die Entstehung der Schwefelsäure im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 267—269. Hier finden sich die entgegengesetzten Angaben früherer Autoren besprochen.

ist eine gepaarte Glykoronsäure, welche schon beim Behandeln mit Säuren oder Alkalien in der Kälte sowie beim Erwärmen in wäßriger Lösung in Glykoronsäure und Chlorphenylmerkaptursäure [1])

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ \begin{array}{l} CH_3\cdot CO-NH \\ C_6H_4Cl-\quad\;\; S \end{array} > C \\ | \\ COOH \end{array}$$

zerfällt, welch letztere direkt aus dem angesäuerten Harn auskrystallisiert. Kocht man Chlorphenylmerkaptursäure mit verdünnten Mineralsäuren, so tritt noch einmal eine hydrolytische Zersetzung ein und unter Abspaltung von Essigsäure entsteht Chlorphenyl-cysteïn

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ \begin{array}{r} H_2N \\ C_6H_4Cl \end{array} > C \\ | \\ COOH \end{array}$$

welches ein durch den Rest des Chlorbenzols substituiertes halbes Cystinmolekül vorstellt.

Führt man ferner das leicht aus dem Cystin darstellbare und in Wasser lösliche Cysteïn als salzsaures Salz in den Magen ein, so erscheinen etwa $^2/_3$ des Cystinschwefels in der Form von Schwefelsäure im Harn, während $^1/_3$ allerdings als „neutraler Harnschwefel" (vgl. S. 291) wiedergefunden wird [2]).

Im normalen Harn scheint Cystin nicht einmal in Spuren vorzukommen. Hiergegen spricht schon die außerordentliche Schwerlöslichkeit dieser Substanz im Verein mit der Thatsache, daß man in den Harnsedimenten nur ungemein selten Cystin findet.

Dagegen ist es sehr wahrscheinlich, daß der normale Urin in sehr geringen Mengen eine dem Cystin oder noch mehr dem Cysteïn nahe stehende lösliche Verbindung enthält [3]), womit vielleicht auch die schwache Linksdrehung vieler normaler Harne im Zusammenhang steht [4]).

Denn giebt man zu normalem Harn Benzoylchlorid und Natronlauge, so fällt neben den Benzoylverbindungen der Kohlehydrate (vgl. S. 340) und den Erdphosphaten die Benzoylverbindung einer Substanz aus, welche offenbar das Natronsalz einer schwefelhaltigen Amidosäure ist. Sie läßt sich neben Benzoësäure nach dem starken Ansäuern des Harns mit Schwefelsäure mittels alkoholischen Aethers ausschütteln. Kocht man dann nach dem Verdunsten des Aethers den

---

1) Ueber Versuche einer synthetischen Darstellung der Bromphenylmerkaptursäure vergl. F. Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 407, sowie S. Fränkel, ebendas., S. 435. Ueber „Jodphenylmerkaptursäure" siehe E. Baumann u. P. Schmitz, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 586.

2) E. Goldmann, a. a. O. S. 269.

3) Vgl. E. Goldmann und E. Baumann, Zur Kenntnis der schwefelhaltigen Verbindungen des Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 254.

4) Vgl. J. Mauthner, Ueber das optische Drehungsvermögen des Leucins und Cystins, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 226.

Rückstand mit Natronlauge und Bleiacetat, so wird hierbei allmählich Schwefelblei gebildet. In Natron gelöstes Cystin oder Cysteïn verhält sich genau ebenso.

Was die Quantität dieses im normalen Harn vorhandenen cystinähnlichen Körpers anbelangt, so wechseln die Mengen desselben erheblich, machen aber keineswegs einen bedeutenden Teil derjenigen schwefelhaltigen Verbindungen aus, welche nicht in der Form von Schwefelsäure vorhanden sind [1]). Man kann etwa 15 mg auf die Tagesmenge rechnen. Dagegen wird die Menge der fraglichen Substanz bei der Phosphorvergiftung, welche bekanntlich die Oxydationsenergie des Organismus deutlich einschränkt, beträchtlich gesteigert [2]).

Bei der Cystinurie wird im allgemeinen ein Harn von normalem Aussehen entleert, in welchem sich aber bald, manchmal erst nach mehreren Stunden ein feiner Cystinniederschlag bildet. Derselbe erscheint in der Form sehr verschieden großer, farbloser, glänzender, hexagonaler, oft zu Gruppen vereinigter Blättchen, deren Größe mit der zunehmenden Acidität des Harns vermindert ist, so daß sie in einem neutralen oder alkalischem Harn oft schon makroskopisch erkennbar sind. Bisweilen hat man auch spitzwinklige rhombische Tafeln oder „wirtelförmige“ Bildungen [3]) beobachtet.

Die Cystinkrystalle lösen sich leicht in Ammoniak sowie in Salzsäure, dagegen nicht in Essigsäure, Wasser, Alkohol und Aether. An diesen Löslichkeitsverhältnissen sowie an der Krystallform lassen sich Cystinsedimente leicht erkennen.

Außerdem liefert der durch Umkrystallisieren aus Ammoniak gereinigte Niederschlag, namentlich bei längerem Kochen [4]) mit Natronlauge und Bleiacetat reichlich Schwefelblei. Ebenso bildet sich ein schwarzer Fleck von Schwefelsilber, wenn man ein Körnchen Cystin auf einem Silberblech mit starker Natronlauge erhitzt. Hierbei entsteht gleichzeitig unter Entweichen von Ammoniak Brenzschleimsäure [5]).

Weiter drehen alle Cystinlösungen die Ebene des polarisierten Lichtes stark nach links [6]) und werden durch Benzoylchlorid und Natronlauge unter Bildung von krystallinischem Dibenzoylcystinnatron gefällt. Dieses läßt sich aus seiner Lösung in Wasser durch Säuren als freies Dibenzoylcystin abscheiden, aus Alkohol umkrystallisieren und zeigt dann einen bei 156—158° C liegenden Schmelzpunkt [7]).

---

1) Vgl. Goldmann und Baumann, a. a. O., sowie die ältere Abhandlung von Stadthagen, „Ist anzunehmen, daß der normale menschliche Harn Cystin oder diesem nahe stehende Verbindungen enthalte?“ Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 135.

2) Goldmann u. Baumann, a. a. O. S. 260.

3) Czapek, Prager mediz. Wochenschr., Bd. 50, 1888, S. 545.

4) Vgl. F. Suter, Ueber die Bindung des Schwefels im Eiweiß, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 568—569.

5) Baumann u. Preusse, Zur Kenntnis der synthetischen Prozesse etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 324.

6) J. Mauthner, a. a. O., sowie E. Külz, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 8.

7) E. Goldmann u. E. Baumann, a. a. O. S. 255.

Beim Reducieren mittels Zinn und Salzsäure zerfällt das Cystin in 2 Moleküle Cysteïn [1]):

$$\left(\begin{matrix} & CH_3 \\ & | \\ {H_2N \atop -S} > & C \\ & | \\ & COOH \end{matrix}\right)_2 + H_2 = 2\ \begin{matrix} & CH_3 \\ & | \\ {H_2N \atop HS} > & C \\ & | \\ & COOH \end{matrix}$$

Cystin — Cysteïn

Letzteres besitzt stark basischen Charakter und ist, im Gegensatz zum Cystin, in Wasser und in Essigsäure leicht löslich, um aus diesen Lösungen durch Sublimat gefällt zu werden [2]). Beim Stehen der wäßrigen Lösung an der Luft entsteht aus dem Cysteïn durch Oxydation wieder unlösliches Cystin, ebenso bei der Behandlung mit schwachen Oxydationsmitteln, wie Eisenchlorid oder Jod [3]).

Die Cystinurie tritt meist chronisch auf, kommt aber auch intermittierend vor, so daß cystinhaltiger Harn mit cystinfreiem abwechselt. Wiederholt hat man Cystinurie bei Mitgliedern derselben Familie konstatiert [4]). Die Menge des von derartigen Individuen ausgeschiedenen Cystins ist annähernd zu 0,5 bis 1 g pro Tag bestimmt worden [5]). Doch ist zu bemerken, daß zur Zeit eine befriedigende Methode zur quantitativen Bestimmung des Cystins noch fehlt [6]). Obgleich diese Stoffwechselanomalie das Allgemeinbefinden der davon Befallenen zunächst unbeeinflußt läßt, so sind die betreffenden Patienten doch im höchsten Maße der Gefahr ausgesetzt, daß sich in ihren Harnwegen Cystinkonkremente bilden, welche eine erhebliche Größe erreichen können und im weiteren Verlaufe nicht selten zur Pyelitis und Cystitis führen.

Das Cystin ist übrigens nicht nur im Harn und dessen Konkrementen, sondern unter pathologischen Verhältnissen von CLOËTTA [7]) SCHERER [8]) sowie von BENEKE [9]) auch in anderen Organen, nament-

---

1) E. BAUMANN, Ueber Cystin und Cysteïn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 299.

2) Vgl. K. BRENZINGER, Zur Kenntnis des Cystins und des Cysteïns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 552.

3) Vgl. E. BAUMANN, Ueber Cystin und Cysteïn, ebendas., Bd. 8, 1884, S. 301.

4) Vgl. TOEL, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 96, 1856, S. 247. EBSTEIN, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 23, 1878, S. 138. Weitere Angaben hierüber citiert B. MESTER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 139.

5) NIEMANN, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 18, 1876, S. 232. LÖBISCH, Wiener med. Jahrbücher, 1877, S. 21. MESTER, Beiträge zur Kenntnis des Cystins, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 138.

6) Vgl. die kritischen Bemerkungen von MESTER, a. a. O. S. 110 bis 118, sowie ferner: P. BORISSOW, Zur Bestimmung des Cystins im Harn, ebendas., Bd. 19, 1894, S. 511.

7) CLOËTTA, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 99, 1856, S. 289.

8) SCHERER, Jahresber. über die Fortschritte d. Chemie, 1857, S. 561.

9) BENEKE, Grundlinien der Pathol. des Stoffwechsels, Berlin 1874.

lich in der Leber gefunden worden. Ferner wurde es von KÜLZ [1]) in der Pankreasdrüse vom Rind, von DRECHSEL [2]) in einer Pferdeleber nachgewiesen.

Als regelmäßige Begleiter des Cystins im Harn wurden oben das **Kadaverin** und **Putrescin** genannt, deren Darstellung aus dem Urin ebenfalls schon besprochen wurde (vgl. Teil I, S. 222). Andere Ptomaïne konnten bisher weder aus normalen noch aus pathologischen Harnen mit Sicherheit isoliert werden. Zwar wollen eine Reihe von Forschern [3]) bei fast allen Infektionskrankheiten giftige Stoffe aus dem Harn dargestellt haben, welche als specifische Toxine angesprochen wurden, doch sind diese Angaben durch neuere eingehende Untersuchungen nicht bestätigt und daher mindestens recht zweifelhaft geworden [4]).

Ueber die Trübungen und Niederschläge im Harn ist gelegentlich schon berichtet worden. Außer den gewöhnlichen Sedimenten, welche durch die Aenderung der Reaktion, der Temperaturverhältnisse sowie durch gewisse Umsetzungen beim Stehen des Urins bedingt werden (vergl. S. 227—228), finden sich darin von organisierten Gebilden Zelltrümmer und Epithelien, welche die sogenannte Nubecula bilden (vgl. S. 227).

Nur selten sind die Ausscheidungen von Xanthin (vgl. S. 264), Hippursäure (vgl. S. 283) und Calciumsulfat (vgl. S. 304), schon häufiger diejenigen von Calciumoxalat (vgl. S. 228 u. 263).

Nur bei gewissen Erkrankungen erscheinen im Harn Sedimente von Bilirubin (vgl. S. 376), Tyrosin (vgl. S. 381), Cystin (vgl. S. 384), Cholestearin (vgl. S. 356) und Fetttröpfchen (vgl. S. 354), ferner Blutkörperchen, Fibringerinnsel, Eiter, Gewebstrümmer, Harncylinder, Spermatozoën, Pilze und Bakterien.

Kommen dagegen Urine zur Untersuchung, welche bereits in Fäulnis übergegangen sind, so können noch eine Reihe anderer, durch bakterielle Zersetzung von Harnbestandteilen entstandener Stoffe, wie namentlich Benzoësäure (vgl. S. 282) sowie dem Indigo nahe stehende Pigmente (vgl. S. 274—279) als Niederschläge erscheinen.

Während die genannten festen Materialien entweder schon mit dem Harn ausgeschieden werden, oder sich erst nach seiner Ent-

1) E. KÜLZ, Zur Kenntnis des Cystins, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 417.

2) E. DRECHSEL, Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels, Du Bois' Arch., 1891, S. 243.

3) Vgl. DUPRÉ u. BENCE-JONES, Proc. Roy. Soc., Bd. 15, 1866, S. 73. SELMI, Ref. im chem. Centralbl., 1880, S. 1554. BOUCHARD, Compt. rend. soc. biol., Bd. 3, 1882, S. 604. LÉPINE und GUÉRIN, Ref. in Virchow-Hirsch Jahresber., 1884, I, S. 152 u. S. 212. VILLIERS, Compt. rend., Bd. 100, 1885, S. 1246. GRIFFITHS, Compt. rend., Bd. 113, 1891, S. 656 sowie Bd. 114, 1892, S. 185, S. 496 und S. 1382, ferner Bd. 116, 1893, S. 1205.

4) Vergl. besonders STADTHAGEN, Ueber das Harngift, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 15, 1889, S. 383, sowie L. v. UDRANSKY u. E. BAUMANN, Ueber das Vorkommen von Diaminen, sog. Ptomaïnen etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 583. Vgl. auch M. v. NENCKI, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 601 Anmerk.

leerung als Sedimente daraus abscheiden, können auch unter gewissen, nicht näher bekannten Umständen noch innerhalb der Harnwege Niederschläge im Urin entstehen, welche dann leicht zur Bildung größerer Konkremente oder sogenannter Harnsteine Veranlassung geben.

Von diesen sind wohl am häufigsten die sehr harten „Uratsteine", welche bisweilen die Größe eines Gänseeies erreichen. Sie bestehen vorwiegend aus harnsaurem Natron, dem mehr oder weniger freie Harnsäure beigemischt ist. Ihre Oberfläche ist nur wenig rauh und graugelb bis dunkelbraunrot gefärbt. Auf dem Bruch erscheinen sie durch Verschiedenheit der Färbung und Konsistenz als mehr oder weniger deutlich geschichtete Gebilde, von denen bisweilen die oberen Lagen sich schalenförmig ablösen lassen. Sehr kleine Harnsäurekonkremente, welche sich zwar innerhalb der Harnmenge bilden, aber noch entleert werden können, sind als „Harngrieß" oder „Harnsand" bekannt.

Noch härter als die Uratsteine sind die weniger häufigen „Oxalatsteine", die vorwiegend oder ausschließlich aus Calciumoxalat sich zusammensetzen. Sie sind entweder groß und dann rauh und höckerig, sowie nicht selten durch kleine Blutungen, welche sie veranlassen, braunrot gefärbt (Maulbeersteine), oder man findet sie klein und dann weiß und glatt. Auf dem Bruch erscheinen die Oxalatsteine deutlich krystallinisch.

Bedeutend weicher als die beiden genannten Steinarten sind die oft sehr großen nicht gerade seltenen, weißen bis grauen „Phosphatsteine". Sie bestehen aus Calciumphosphat, welchem meist phosphorsaure Ammoniak-Magnesia in Menge beigemischt ist. Im allgemeinen sind die Phosphatsteine an ihrer Oberfläche rauh und besitzen ein amorphes, blättriges Gefüge, doch kommen auch krystallinische Exemplare vor, welche dann lediglich aus Calciumphosphat bestehen.

Calciumkarbonatsteine, nur aus dieser Substanz bestehend, sind beim Menschen selten, dagegen bei den Pflanzenfressern öfter angetroffen worden. Ihre Konsistenz, Farbe und sontige Beschaffenheit erinnert durchaus an leicht zerbröckelnde Kreide.

Cystinsteine, deren eigentümliches Material zuerst WOLLASTON im Jahre 1810 erkannte, kommen in Fällen von chronischer oder intermittierender Cystinurie (vgl. S. 385) bei Menschen und Hunden vor. Man findet sie sowohl im Nierenbecken, als auch in der Harnblase. Meist sind die Cystinsteine multipel und dann höchstens bohnengroß, doch hat man auch Konkremente bis zum Umfange eines Hühnereies gefunden, deren Gewicht ca. 50 g betrug. Die Gebilde sind wachsweich, gelblich, meist glatt und zeigen auf dem Durchschnitt ein krystallinisches Gefüge sowie einen wachsartigen Glanz.

Nur in vereinzelten Fällen sind gefunden worden: Ammoniumuratsteine, Sie sind sehr weich, klein und hellgelb. Ferner Cholestearinsteine, welche äußerlich den Cystinsteinen sehr ähnlich sind. Sie können eine beträchtliche Größe erreichen. Ein von HORBACZEWSKI [1]) untersuchter Stein, welcher aus der Harnblase eines 6-jährigen Mädchens stammte, wog über 25 g.

1) J. HORBACZEWSKI, Analyse zweier seltener Harnsteine, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 339. Vgl. auch die älteren Mit-

Ungemein selten sind eigentümliche, auffallend leichte und knetbare Konkremente, welche vorwiegend aus Fett bestehen, daneben auch Kalk- und Magnesiaseifen sowie Eiweiß enthalten. Derartige Gebilde sind schon lange bekannt und als Urostealithe beschrieben worden [1]. Ihre Existenz wurde zwar von KRUKENBERG [2]) geleugnet, ist aber neuerdings von HORBACZEWSKI [3]) außer jeden Zweifel gestellt worden.

Auch Steine, welche aus Xanthin bestanden, sind einigemal gefunden worden [4]), was bei der Schwerlöslichkeit dieser Substanz nicht zu verwundern ist. Schließlich soll erwähnt werden, daß mehrere Fälle bekannt sind, in denen Harnblasen- und Nierensteine vorwiegend Indigo enthielten [5]).

Häufig besitzen die Harnsteine ein aus Zelltrümmern und Schleim bestehendes Gerüst, und in sehr vielen Fällen lassen sich bei ihnen ein oder mehrere Kerne von äußeren Anlagerungen unterscheiden. Solche Kerne können nach vielfachen Befunden auch in die Harnblase gelangte Fremdkörper vorstellen.

Nur selten besteht ein Stein aus einem einzigen Material, wenn auch in den meisten Fällen eine bestimmte Substanz ganz erheblich überwiegt. Weniger häufig sind wirkliche Mischformen, bei denen zwei oder mehrere der steinbildenden Harnbestandteile, ohne erhebliches Ueberwiegen einer bestimmten Substanz, in schalenförmiger Anordnung über einander abgelagert sind. Die Entstehung derartiger Mischformen ist offenbar auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Unter anderem kann man sich vorstellen, daß zunächst aus irgend welchen Gründen ein Uratstein sich bildet. Kommt es dann in der Folge zu einer Cystitis, welche durch Infektion mit alkalischer Harngärung kompliziert ist, so werden sich auf dem Uratstein nunmehr sekundär Erdphosphate niederschlagen. Nach der Beseitigung des Blasenkatarrhes können schließlich von neuem Urate oder ein anderes Material auf die Zone der Phosphate abgelagert werden.

Bei der Untersuchung der Harnsteine ist es natürlich von Interesse, auch die Zusammensetzung ihrer verschiedenen Schichten zu ermitteln. Zu diesem Zweck muß man die Konkremente durchsägen und das Material der einzelnen Zonen, falls solche vorhanden sind, mechanisch von einander trennen. Nach dem Pulvern der verschie-

---

teilungen hierüber von GÜTERBOCK, Berliner klin. Wochenschr., 1871, S. 591, sowie von REICH, Virchow-Hirsch Jahresber., 1875, II, S. 225.

1) JOH. FLOR. HELLER, Urostealith, ein neuer Körper als Harnstein, Arch. f. physiol. und pathol. Chemie und Mikroskopie, 1845, S. 1. LANDERER, Ueber Urostearin aus dem Harnsteine eines Kindes, Arch. d. Pharmacie, Bd. 120, 1852, S. 151; MOORE, Dublin Quart. Journ., 1854. Vgl. ferner VIDAU, Journ. de Pharm. et de Chim., Bd. 25, 1877, S. 122.

2) W. KRUKENBERG, Ueber den sogenannten Urostealith und das sogenannte Urostearin, Chemische Untersuchungen zur wissenschaftlichen Medizin, Heft 2, 1888, S. 239.

3) HORBACZEWSKI, a. a. O. Bd. 18, 1894, S. 335.

4) MARCET, London, 1817. WÖHLER und LIEBIG, Poggendorff's Annal., Bd. 41, 1836, S. 393.

5) HELLER, dessen Arch., 1846. ORD, Berliner klin. Wochenschr., Bd. 15, 1878, S. 365. CHIARI, Prager mediz. Wochenschr., Bd. 50, 1888, S. 541.

denen Substanzen ist ihre Natur durch das Verhalten beim Erhitzen auf dem Platinblech, gegen die verschiedenen Lösungsmittel und schließlich durch die speciellen Reaktionen leicht festzustellen [1]).

Zufällige Harnbestandteile können gelegentlich alle möglichen Substanzen werden, wenn sie unbeabsichtigt mit der Nahrung oder als Medikamente in den Organismus gelangen.

Soweit solche Fremdkörper nicht vollkommen zur Verbrennung kommen, werden sie entweder, wie im allgemeinen die anorganischen Stoffe, unverändert ausgeschieden, oder es erscheinen ihre Oxydationsprodukte im Harn, wobei nicht selten eine gleichzeitige Spaltung des eingeführten Stoffes zu konstatieren ist.

Vielfach treten auch die heterogenen Substanzen, beziehungsweise ihre Spaltungs- und Oxydationsprodukte als gepaarte Verbindungen im Urin zu Tage, indem sie durch die Bindung an Schwefelsäure, Glykoronsäure oder Glykokoll zu nicht giftigen indifferenten Substanzen umgestaltet werden. Manche Stoffe saurer Natur werden nach ihrer Einnahme auch als Harnstoffverbindungen (Ureïde) ausgeschieden.

Soweit diesen Verhältnissen eine erhebliche physiologische Bedeutung zukommt, sind sie bereits verschiedentlich besprochen worden. Nur der Vollständigkeit wegen sollen hier die Resultate der ungemein zahlreichen Untersuchungen, welche die Schicksale der in den Tierkörper eingeführten heterogenen Stoffe betreffen, noch einmal kurz zusammengefaßt werden.

Im allgemeinen läßt sich behaupten, daß die Substanzen der Fettgruppe leichter im Tierkörper verbrennbar sind als die Benzolderivate. Ausnahmen hiervon machen nur verhältnismäßig wenige Verbindungen.

So werden die niedrigsten Glieder der **Fettsäurereihe**, besonders die Ameisensäure und Essigsäure nur schwer oxydiert. Ein gewisser Anteil derselben findet sich nach ihrer Einnahme regelmäßig im Harn (vgl. S. 352). Noch erheblich schwerer scheint die Oxalsäure den oxydierenden Kräften der Gewebe zugänglich zu sein (vgl. S. 362). Trichloressigsäure und Trichlorbuttersäure werden zum Teil unter Abspaltung von Salzsäure zersetzt [2]).

Die Aldehyde der Fettreihe verhalten sich ersichtlich wie die betreffenden Säuren. Sie werden leicht und vollständig verbrannt. Auffallend ist dagegen das Verhalten des den aromatischen Verbinbindungen schon nahe stehenden Aldehyds der Pyroschleimsäure (Brenzschleimsäure), des sogenannten Furfurols [3]) $C_4H_3O.C^{H}_{O}$. Dieses wird

1) Eingehende Vorschriften über die qualitative und quantitative Analyse von Harnkonkrementen finden sich in Hoppe-Seyler und Thierfelder's Handbuch, 1893, S. 385—391, sowie in Neubauer und Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 375—377.

2) H. Mayer, Ueber Trichloressigsäure und Trichlorbuttersäure, Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 21, 1886, S. 97, sowie A. Kast, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 284.

3) Vgl. M. Jaffé und R. Cohn, Ueber das Verhalten des Furfurols im tierischen Organismus, Ber. d. Deutch. chem. Ges., Bd. 20, 1887 S. 2311.

Säugern eingegeben, zwar zum Teil zu Pyroschleimsäure $C_4H_3O.COOH$ oxydirt, ein anderer Teil geht in Furfurakrylsäure

$$C_4H_3O-CH=CH-COOH$$

über. Letztere entsteht vielleicht durch die partielle, aber ungleichmäßige Oxydation zweier Furfurolmoleküle, welche dann zu einer ungesättigten Verbindung zusammentreten. Jedoch geht weder die Pyroschleimsäure noch die Furfurakrylsäure als solche in den Harn über. Beide Säuren paaren sich vielmehr vorher in den Geweben unter Austritt von Wasser mit Glykokoll, so daß sie als Pyromykursäure ($C_7H_7NO_4$) beziehungsweise als Furfurakrylglykokoll ($C_9H_9NO_4$) zu Tage treten. Im Organismus der Hühner dagegen erscheint verfüttertes Furfurol lediglich als Pyromucinornithursäure ($C_{16}H_{16}N_2O_6$), welche beim Kochen mit Salzsäure in Pyroschleimsäure und in Ornithin (vgl. S. 248) zerfällt.

Der Aethylalkohol und andere ein- und mehrwertige primäre und sekundäre Alkohole, wie zum Beispiel das Glycerin, verschwinden, wenn man sie in kleinen Mengen einverleibt, vollständig im Organismus, während von größeren Dosen ein geringer Anteil unverändert die Nieren passiert. Nach JAFFÉ[2]) soll besonders der Mannit ziemlich leicht in den Harn übergehen.

Ungemein schwer dagegen sind die tertiären und alle halogensubstituierten Alkohole oxydierbar, wie dies namentlich vom tertiären Amyl- und Butylalkohol, beziehungsweise vom Trichloraethyl- und Trichlorbutylalkohol bekannt ist. Derartige schwer verbrennbare Alkohole erscheinen, wenigstens beim Kaninchen, als gepaarte Glykoronsäuren im Harn (vgl. Teil I, S. 213). Durch die künstliche Bindung an Schwefelsäure endlich werden sämtliche Alkohole gegen die oxydierenden Agentien der Gewebe äußerst widerstandsfähig. So erscheinen eingegebene Salze der Aethylesterschwefelsäure fast in ihrer ganzen Menge wieder im Harn (vgl. Teil I, S. 212).

Die halogensubstituierten Aldehyde, wie das Chloral und das Butylchloral verhalten sich wie die entsprechenden chlorsubstituierten Alkohole. An Glykoronsäure gebunden werden sie mit dem Harn als Trichloraethylglykoronsäure (Urochloralsäure), beziehungsweise als Trichlorbutylglykoronsäure (Urobutylchloralsäure) ausgeschieden. Dieser Bindung der halogensubstituierten Aldehyde geht also auffallenderweise ein Reduktionsprozeß voraus, indem zunächst erst die betreffenden Alkohole gebildet werden[3]).

Gleich dem Harnstoff passieren auch andere ähnlich konstituierte

1) M. JAFFÉ und R. COHN, Ueber das Verhalten des Furfurols im Stoffwechsel der Hühner, ebendas., Bd. 21, 1888, S. 3461.

2) M. JAFFÉ, Ueber das Vorkommen von Mannit im normalen Hundeharn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 297.

3) Vgl. besonders v. MERING, Ueber das Verhalten des Chloralhydrats und Butylchloralhydrats im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 480 sowie „Zur Kenntnis der Reduktionsprozesse im Tierkörper, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 15, 1882, S. 1019. E. KÜLZ, Ueber die Schicksale des Chloralhydrates und Butylchloralhydrates im Tierkörper, Pflüger's Arch., Bd. 28, 1882, S. 506. R. KÜLZ, Ueber die chlorhaltigen Spaltungsprodukte der Urochloralsäure und Urobutylchloralsäure, ebendas., Bd. 33, 1884, S. 221.

Säureamide, wie das Acetamid, unverändert den Organismus des Menschen [1]).

Daß dagegen an diesen und an Säuger verfütterte Harnsäure

$$CO\begin{cases}NH{-}{-}CO \\ \quad\quad\ \ | \\ \quad\quad\ \ C{-}{-}NH \\ \quad\quad\ \ \| \\ NH{-}{-}C{-}{-}NH\end{cases}\!\!>CO$$

als Harnstoff, an Vögel mit der Nahrung gegebener Harnstoff als Harnsäure im Urin erscheint, ist eingehend erörtert worden (vgl. S. 232).

Die substituierten Ammoniake, wie das Methylamin und Aethylamin, werden, wenn man sie in der Form von Karbonaten verabreicht, größtenteils zu Ammoniumkarbonat verbrannt und vermehren die Harnstoffbildung. Nur ein gewisser Anteil erscheint nach den Untersuchungen von SCHMIEDEBERG [2]) im Urin als substituierte Harnstoffe:

$$CO{<}^{ONH_3 - C_2H_5}_{ONH_4} - 2H_2O = CO{<}^{NH - C_2H_5}_{NH_2}$$

Kohlensaures Aethylamin — Aethylharnstoff

Die verfütterten Xanthinbasen gehen im Organismus der Säuger wohl zunächst in Harnsäure und weiter in Harnstoff über.

Viel resistenter erweisen sich dagegen im Tierkörper die Methylderivate des Xanthins, nämlich das Theobromin (Dimethylxanthin) und das Koffeïn (Trimethylxanthin) (vgl. S. 265).

Diese beiden Substanzen erscheinen größtenteils unverändert im Harn [3]). Ein kleinerer Anteil dagegen erfährt unter Abspaltung einer, beziehungsweise zweier Methylgruppen eine Umwandlung in Methylxanthin [4]), welches aus dem Urin isoliert wurde. Letzteres ist dem Heteroxanthin (vgl. S. 265) isomer, vielleicht sogar mit ihm identisch, so daß in letzterem Falle wahrscheinlich auch dessen Muttersubstanz in den höher methylierten Xanthinderivaten der Pflanzennahrung zu suchen wäre.

Die Amidosäuren der Fettreihe scheinen größtenteils, nach dem Verhalten des Leucins, Glykokolls und der Asparaginsäure zu schließen, durch Verbrennung in Ammoniumkarbonat überzugehen, welches infolge synthetischer Vorgänge in der Leber bei den Säugern

---

1) Ebenso verhalten sich viele Säureïmide, wie das Biuret und seine Abkömmlinge. Andere Säureïmide, wie das Succinimid, die Cyanursäure (Trikarbimid), die Parabansäure, das Alloxan und das Alloxantin werden vollkommen zerstört. Vgl. F. KOEHNE, Ueber das Verhalten einiger Säureïmide im tierischen Organismus, Inaug.-Diss., Rostock 1894.

2) O. SCHMIEDEBERG, Ueber das Verhältnis des Ammoniaks und der primären Monaminbasen zur Harnstoffbildung, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 8, 1878, S. 1.

3) E. ROST, Ueber die Ausscheidung des Koffeïns und des Theobromins aus dem Tierkörper, Preisschrift der med. Fak. zu Heidelberg, 1894.

4) St. BONDZYNSKI und R. GOTTLIEB, Ueber Methylxanthin, ein Stoffwechselprodukt des Theobromins und Koffeïns, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 28, 1895, No. 9, S. 1113.

als Harnstoff, bei den Vögeln und Reptilien dagegen als Harnsäure in den Urin befördert wird (vgl. S. 232).

Hiervon sind indessen einige Amidosäuren ausgenommen, welche, wie das Taurin [1]) und bis zu einem gewissen Grade auch das Sarkosin [2]), schwer verbrennbar sind. Soweit beide Substanzen nicht unverändert den Körper passieren, werden sie durch eine Bindung an Harnstoff in sogenannte „Uramidosäuren" übergeführt, welche man auch künstlich durch Erwärmen von Harnstoff und Amidosäuren in Barytwasser darstellen kann [3]):

$$SO_2\begin{matrix}\diagup C_2H_4.NH_2 \\ \diagdown OH\end{matrix} + CO\begin{matrix}NH_2 \\ NH_2\end{matrix} = CO\begin{matrix}NH_2 \\ NH - C_2H_4 - SO_2.ONH_4\end{matrix}$$

Amidoäthylsulfosäure (Taurin) — Uramidoäthylsulfosaures Ammoniak (Taurokarbaminsaures Ammoniak)

$$NH(CH_3) - CH_2 - COOH + CO\begin{matrix}NH_2 \\ NH_2\end{matrix} =$$

Methylamidoessigsäure
(Methylglykokoll oder Sarkosin)

$$CO\begin{matrix}NH_2 \\ N(CH_3) - CH_2 - COONH_4\end{matrix}$$

Uromethylamidoessigsaures Ammoniak
(Methylhydantoïnsaures Ammoniak).

Doch ist zu bemerken, daß an Kaninchen verfüttertes Taurin vollkommen verbrannt wird. Der Schwefel dieser Substanz erscheint als Schwefelsäure und Thioschwefelsäure im Harn.

Vom Kreatin

$$C(NH)\begin{matrix}\diagup NH_2 \\ \diagdown N(CH_3) - CH_2 - COOH\end{matrix}$$

endlich wurde schon mitgeteilt (vgl. S. 29), daß es nach der Einnahme nur eine Wasserabspaltung erfährt und als Kreatinin im Harn erscheint.

Von den Kohlenwasserstoffen ist namentlich das Verhalten der halogensubstituierten Methane studiert worden [4]). Die-

1) Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 58, 1873, S. 461 sowie Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 6, 1873, S. 749.

2) Vgl. besonders J. Schiffer, Ueber das Schicksal des Sarkosins im menschlichen Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 257, wo sich die ältere Litteratur angegeben findet. Vgl. ferner ebendas., Bd. 7, 1883, S. 479.

3) Hoppe-Seyler und Baumann, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 34.

4) E. Harnack und J. Gründler, Berliner klin. Wochenschr., 1883, S. 723. A. Zeller, Ueber die Schicksale des Jodoforms und Chloroforms im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 70. A. Kast, Ueber die Schicksale einiger organischer Chlorverbindungen im Organismus, ebendas., Bd. 11, 1887, S. 277. Quaedvlieg, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 17, 1887, S. 218. C. Binz, Zur Umwandlung des Bromoforms im Warmblüter, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 28, 1891, S. 201. Zeehuisen, Ueber die Umwandelung des Jodoforms im Tierkörper, ebendas., Bd. 23, 1893, S. 91.

selben werden zum Teil verbrannt, indem nach der Einnahme von Chloroform, Bromoform, Jodoform und Tetrachlorkohlenstoff die betreffenden Halogene als Chloride, Bromide und Jodide im Harn erscheinen. Ein anderer Teil der Kohlenwasserstoffe wird, namentlich bei Einfuhr großer Mengen, unverändert ausgeschieden.

Aehnlich wie die Methanderivate verhält sich das Methylenchlorid[1]).

Das Verhalten der schwefelhaltigen Verbindungen der Fettreihe im Organismus ist S. 290—292 im allgemeinen schon besprochen worden.

Sie sind sämtlich gegenüber den oxydierenden Kräften des Tierkörpers resistent, falls der Schwefel nicht direkt an Kohlenstoff gebunden ist. Deshalb erscheinen auch die Aetherschwefelsäuren der Fettreihe, wie die Aethylätherschwefelsäure

$$SO_2{}^{OC_2H_5}_{OH}$$

(vgl. Teil I, S. 212 sowie S. 390) unverändert im Harn, wenn man sie einem Tiere einverleibt.

Diejenigen Schwefelverbindungen dagegen, bei denen der Schwefel direkt an Kohlenstoff gebunden ist, bleiben entweder ebenfalls intakt, oder sie werden mehr oder weniger weitgehend oxydiert, was von den übrigen, zum Teil bereits früher (vgl. S. 291) erörterten Atomgruppierungen des Moleküls abhängt.

Als leicht verbrennbar zu Schwefelsäure, beziehungsweise Thioschwefelsäure wurden schon erwähnt: Oxaethylsulfosäure (Isaethionsäure)[2])

$$SO_2\begin{cases}C_2H_4.OH\\OH\end{cases},$$

Thioglykolsäure[3]) $CH_2 — SH — COOH$ sowie Karbaminthiolsäure-Aethylester (Thiourethan)[4])

$$CO\begin{cases}NH_2\\S.C_2H_5\end{cases}$$

Diesem schließt sich das Aethylmerkaptan[5]) $C_2H_5.SH$ an, sowie wahrscheinlich auch der Thiokarbaminsäure-Aethylester (Xanthogenamid)[6])

$$CS\begin{cases}NH_2\\O.C_2H_5\end{cases},$$

so weit sich dies bei der Giftigkeit der Substanz feststellen läßt.

Dagegen werden nicht zu Schwefelsäure oxydiert: Taurin[7])

$$SO_2{}^{C_2H_4.NH_2}_{OH},$$

1) Vgl. A. Kast, a. a. O. Bd. 11, 1887, S. 283 und S. 284.
2) Vgl. S. 290.
3) Vgl. S. 291.
4) Vgl. S. 292.
5) Vgl. W. J. Smith, Weiteres über die Schwefelsäurebildung im Organismus, Pflüger's Arch., Bd. 57, 1895, S. 418.
6) W. J. Smith, Ueber das Verhalten von Karbaminthiolsäureäthylester und Thiokarbaminsäureäthylester, Pflüger's Arch., Bd. 53, 1893, S. 481.
7) Vgl. S. 292.

Aethylsulfosäure [1])

$$SO_2\langle{}^{C_2H_5}_{OH},$$

Aethyldisulfosäure [1])

$$\begin{matrix}SO_3H\\SO_3H\end{matrix}\rangle C_2H_4,$$

Sulfoessigsäure [2])

$$SO_2\langle{}^{CH_2.COOH}_{OH},$$

Aethylidendiäthylsulfon [3])

$$CH_3-CH\langle{}^{SO_2.C_2H_5}_{SO_2.C_2H_5},$$

Aethylendiäthylsulfon [4])

$$\begin{matrix}CH_2-SO_2.C_2H_5\\|\\CH_2-SO_2.C_2H_5\end{matrix},$$

Diäthylsulfon, Methylendisulfon und Aethylendisulfon [5]), Aethylsulfid[6])

$$S\langle{}^{C_2H_5}_{C_2H_5},$$

ferner der Schwefelharnstoff

$$CS{}^{NH_2}_{NH_2}$$

und seine Substitutionsprodukte [7]), so weit dieselben — wie der Aethylschwefelharnstoff

$$CS{}^{NH.C_2H_5}_{NH_2}$$

und Dimethylschwefelharnstoff

$$CS{}^{NH.CH_3}_{NH.CH_3}$$

— nicht besonders giftig und daher zu Stoffwechseluntersuchungen geeignet sind. Ebenso verhält sich die α-Thiophensäure $C_4H_3S—COOH$, welche mit Gykokoll gepaart als Thiophenursäure im Urin erscheint[8]). Die Thiophensäure müßte eigentlich nach den früher mitgeteilten Grundsätzen (vgl. S. 291) leicht oxydierbar sein. Indessen ist zu

1) E. Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 66, 1876, S. 313.

2) W. J. Smith, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 5.

3) W. J. Smith, Ueber das Verhalten einiger schwefelhaltiger Verbindungen im Stoffwechsel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 465.

4) E. Baumann und A. Kast, Ueber die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 54, sowie W. J. Smith, ebendas., Bd. 17, 1893, S. 466.

5) E. Baumann und A. Kast, a. a. O. S. 68.

6) W. J. Smith, Pflüger's Arch., Bd. 55, 1894, S. 542.

7) K. Lange, Ueber das Verhalten der Schwefelharnstoffe im tierischen Körper, Inaug.-Diss., Rostock 1892.

8) M. Jaffé und H. Levy, Ueber die Glykokollverbindung der α-Thiophensäure (α-Thiophenursäure) und ihre Entstehung im Tierkörper Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 21, 1888, S. 3458.

bedenken, daß die Substanzen der Thiophengruppe in ihren Bindungsverhältnissen und daher auch in Bezug auf ihre Widerstandsfähigkeit weniger der Fettreihe, als den Benzolderivaten nahe stehen.

Während die genannten Körper unverändert, beziehungsweise mit Harnstoff (Taurin) oder mit Glykokoll (Thiophensäure) gepaart im Urin zu Tage treten, und ebenso eingegebenes Thiophen C_4H_4S unverbrannt zur Ausscheidung kommt [1]), erfahren gewisse andere schwefelhaltige Substanzen im Organismus wenigstens eine partielle Oxydation. Sie nehmen Sauerstoff auf, ohne indessen zu Schwefelsäure verbrannt zu werden.

So geht der Schwefel des Sulfonals (Dimethylmethan-Diäthylsulfon)

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \Big> C \Big< \begin{matrix} SO_2 . C_2H_5 \\ SO_2 . C_2H_5 \end{matrix}$$

in Aethylsulfosäure über [2]). Ebenso verhalten sich offenbar die übrigen Ketondisulfone [3])

$$\begin{matrix} R' \\ R'' \end{matrix} \Big> C \Big< \begin{matrix} SO_2 . R \\ SO_2 . R' \end{matrix} \quad ,$$

von denen besonders das Trional und Tetronal bekannt sind. Der Triacetsulfaldehyd wird zu Disulfonsulfid oxydiert [4]):

$$\left(CH_3—C\begin{matrix}H\\S\end{matrix}\right)^3 + 2\,O_2 = C_2H_4 — SO_2 — C_2H_4 — SO_2 — C_2H_4 \underset{S}{\underbrace{\qquad\qquad}}$$

Die Nitrile der Fettreihe mit Einschluß der Blausäure werden im tierischen Organismus in die betreffenden Rhodanverbindungen übergeführt und als solche mit dem Harn ausgeschieden [5]). Dieselbe Synthese läßt sich auch künstlich erreichen. Denn digeriert man Cyankalium bei Körpertemperatur und schwach alkalischer Reaktion mit Eiweißstoffen, so spaltet sich aus letzteren der leicht eliminierbare Schwefel ab und es entsteht Rhodankalium [6]).

Die Schicksale, welche die **aromatischen Verbindungen** im Tierkörper erfahren, sind wiederholt Gegenstand eingehender Besprechungen gewesen. Namentlich wurde schon darauf hingewiesen, daß nur wenige Benzolderivate den Organismus passieren, ohne sich auf diesem Wege mit gewissen, in den Geweben entstehenden Stoffen, namentlich mit Schwefelsäure, Glykoronsäure, Glykokoll oder Harnstoff gepaart zu haben. Außerdem finden vielfach auch Sauerstoffaufnahmen, Abspaltungen und Verbrennungen von Seitenketten, ausnahmsweise wohl auch Reduktionsprozesse statt.

Trotz der verhältnismäßig großen Beständigkeit des Benzolkerns ist derselbe im Organismus doch keineswegs absolut resistent. Einzelne Verbindungen, wie die Benzoësäure [7]) und Salicylsäure [8]), werden

---

1) A. Heffter, Ueber das Verhalten des Thiophens im Tierkörper, Pflüger's Arch., Bd. 39, 1886, S. 420.

2) W. J. Smith, Ueber das physiol. Verhalten des Sulfonals, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 7.

3) E. Baumann und A. Kast, a. a. O. S. 68.

4) W. J. Smith, a. a. O. S. 463.

5) Lang, Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 34, 1894, S. 247.

6) Pascheles, ebendas., Bd. 34, 1894, S. 281.

7) Vergl. W. v. Schröder, Ueber die Bildung der Hippursäure etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 329.

8) U. Mosso, Quantitative Untersuchungen über die Ausscheidung

allerdings nur wenig angegriffen, in den meisten Fällen dagegen kommt eine deutlich nachweisbare Menge der eingeführten Substanzen, wie zum Beispiel vom Phenol [1]), vollkommen zur Verbrennung. Nur selten erfährt ein sehr großer Bruchteil einer aromatischen Verbindung gänzliche Zerstörung im Tierkörper, wie dies von verfütterter Phtalsäure [2])

$$C_6H_4\begin{matrix}COOH\\COOH\end{matrix},$$

Gallussäure

$$C_6H_2\begin{matrix}COOH & 1\\OH & 3\\OH & 4\\OH & 5\end{matrix}$$

und besonders von der nur allmählich resorbierbaren Gerbsäure (Digallussäure) [3]) bekannt ist. Dagegen werden das Tyrosin und andere aromatische Amidosäuren, welche in der Seitenkette drei Kohlenstoffatome besitzen, wie die Phenylamidopropionsäure

$$C_6H_5-CH_2.CH(NH_2).COOH$$

sowie die Amidozimmtsäure

$$C_6H_4\begin{matrix}/NH_2\\ \backslash CH=CH-COOH\end{matrix},$$

mit Leichtigkeit zu Kohlensäure und Wasser oxydiert [4]). Aehnlich verhalten sich offenbar die aromatischen Atomkomplexe, welche im Eiweißmolekül enthalten sind. Endlich mag noch erwähnt werden, daß von den isomeren Biderivaten des Benzols die Orthoverbindungen, in Analogie mit ihrem Verhalten außerhalb des Organismus, auch im Tierkörper leichter zerstörbar sind, als die entsprechenden Verbindungen der Meta- und Parareihe [5]).

Die Kohlenwasserstoffe können zu Phenolen oxydiert werden, welche letztere dann mit Schwefelsäure gepaart im Harn erscheinen.

---

der Salicylsäure und der Umwandlungsprodukte des Benzylamins aus dem tierischen Organismus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 26, 1889, S. 267.

1) Vgl. F. Schaffer, Ueber die Ausscheidung des dem Tierkörper zugeführten Phenols, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 21, 1878, S. 282. E. Tauber, Beiträge zur Kenntnis über das Verhalten des Phenols im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 369 u. 370. A. Auerbach, Virchow's Arch., Bd. 77, 1879, S. 226. Vgl. auch D. de Jonge, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 184 u. 185.

2) Juvalta, „Ist der Benzolkern im Tierkörper zerstörbar?", ebendas., Bd. 13, 1888, S. 26.

3) Vgl. C. Th. Mörner, Zur Kenntnis des Verhaltens der Gallus- und Gerbsäure im Organismus, ebendas., Bd. 16, 1892, S. 267. Hier findet sich auch die ältere Litteratur über diesen Gegenstand.

4) Vgl. die Litteraturangaben Teil I, S. 212, Anmerk. 1 u. 2.

5) Vgl. besonders R. Cohn, Ueber das Auftreten acetylierter Verbindungen nach Darreichung von Aldehyden, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 295.

So geht in den Magen gebrachtes Benzol in Phenol und weiter in Brenzkatechin

$$C_6H_4\begin{matrix}OH & 1\\ OH & 2\end{matrix}$$

und Hydrochinon

$$C_6H_4\begin{matrix}OH & 1\\ OH & 4\end{matrix}$$

über [1]). Diphenyl [2]) $C_6H_5 - C_6H_5$ bildet Paraoxydiphenyl

$$C_6H_4\begin{matrix}OH & 1\\ C_6H_5 & 4'\end{matrix}$$

Naphtalin $C_{10}H_8$ wird zu Naphtol [3]) $C_{10}H_7.OH$.

In anderen Fällen erfolgt die Sauerstoffaufnahme bei vorhandenen Seitenketten in den letzteren, so daß darin Wasserstoffatome durch das alkoholische Hydroxyl ersetzt werden.

Hierher gehört der Uebergang des Indols

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}CH\\ NH\end{matrix}\right\rangle CH$$

und des Skatols

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}C(CH_3)\\ NH\end{matrix}\right\rangle CH$$

in Indoxyl

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}C(OH)\\ NH\end{matrix}\right\rangle CH,$$

beziehungsweise in Skatoxyl [4])

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}C(CH_2.OH)\\ NH\end{matrix}\right\rangle CH.$$

Ferner bildet in ähnlicher Weise Orthonitrotoluol [5])

$$C_6H_4\begin{matrix}NO_2 & 1\\ CH_3 & 2\end{matrix}$$

den Orthonitrobenzylalkohol

$$C_6H_4\begin{matrix}NO_2 & 1\\ CH_2.OH & 2\end{matrix}$$

Endlich geht Diphenylmethan [6]) $C_6H_5 - CH_2 - C_6H_5$ in Oxydiphenylmethan $C_6H_5 - CH.OH - C_6H_5$, sowie der Kampher [7])

$$C_8H_{14}\left\{\begin{matrix}CH_2\\ |\\ CO\end{matrix}\right.$$

---

1) Vgl. Teil I, S. 214, Anmerk. 2.

2) K. Klingenberg, Studien über die Oxydationen aromatischer Substanzen im tierischen Organismus, Inaug.-Diss., Rostock 1891.

3) Lesnik u. Nencki, Ueber das Verhalten des Naphtols im Organismus, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 19, 1886, S. 1534.

4) Vergl. Teil I, S. 212.

5) Jaffé, Zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 56.

6) K. Klingenberg, a. a. O.

7) O. Schmiedeberg u. H. Meyer, Ueber Stoffwechselprodukte nach Kampherfütterung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 422.

in Kampherol

$$C_8H_{14}\begin{cases}CH.OH\\ |\\ CO\end{cases}$$

über.

Offene Seitenketten der Kohlenwasserstoffe mit oder ohne alkoholischem Hydroxyl werden sehr häufig gänzlich verbrannt und durch die Karboxylgruppe ersetzt, so daß Benzoësäure und andere einbasische Säuren entstehen. Mehrbasische Säuren dagegen scheinen auch bei vorhandenen mehreren Seitenketten nicht gebildet zu werden [1].

So entsteht Benzoësäure $C_6H_5—COOH$ aus Toluol [2] $C_6H_5—CH_3$, Aethylbenzol [3] $C_6H_5—CH_2.CH_3$, Propylbenzol

$$C_6H_5—CH_2.CH_2.CH_3$$

und Benzylalkohol $C_6H_5—CH_2.OH$

Ebenso liefern

$$\text{Cymol } C_6H_4\begin{matrix}CH_3 & 1\\ C_3H_7 & 4\end{matrix} \text{ Cuminsäure } C_6H_4\begin{matrix}COOH & 1\\ C_3H_7 & 4\end{matrix},$$

$$\text{die Xylole } C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\ CH_3\end{matrix} \text{ Toluylsäuren } C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\ COOH\end{matrix},$$

$$\text{Mesitylen } C_6H_3\begin{matrix}CH_3 & 1\\ CH_3 & 3\\ CH_3 & 5\end{matrix} \text{ Mesitylensäure } C_6H_3\begin{matrix}CH_3 & 1\\ CH_3 & 3\\ COOH & 5\end{matrix},$$

Methylpyridin (Pikolin) [4] $C_5H_4N—CH_3$ Pyridinkarbonsäure $C_5H_4N—COOH$.

Auch die Kohlenwasserstoffe mit einer Amid- oder Imidgruppe werden oxydiert, indem an die Stelle eines Wasserstoffatoms im Benzolring die Hydroxylgruppe tritt, und zwar regelmäßig in die Parastellung. Ist letztere aber schon besetzt, so erfolgt die Hydroxylierung im Organismus nicht [5].

Nach diesem Gesetz geht in den Magen gebrachtes Anilin [6] $C_6H_5—NH_2$ in Paramidophenol

$$C_6H_4\begin{matrix}OH & 1\\ NH_2 & 4\end{matrix}$$

über. Ebenso entsteht aus Acetanilid (Antifebrin) [7] $C_6H_5—NH(CH_3.CO)$

---

1) Vgl. Schultzen und Naunyn, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1867, S. 349. M. Nencki u. Giacosa, Ueber die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 325.

2) Schultzen u. Naunyn, a. a. O.

3) M. Nencki u. Giacosa, a. a. O. S. 327.

4) Vgl. R. Cohn, Ueber das Verhalten einiger Pyridin- und Naphtalinderivate im tierischen Stoffwechel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 123.

5) Vgl. namentlich K. Klingenberg, a. a. O.

6) O. Schmiedeberg, Ueber das Verhältnis des Ammoniaks und der primären Monaminbasen zur Harnstoffbildung, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 8, 1878, S. 1, sowie F. Müller, Deusche medizin. Wochenschr., Bd. 13, 1887, S. 27.

7) M. Jaffé u. P. Hilbert, Ueber Acetanilid und Acettoluid, und ihr Verhalten im tierischen Stoffwechsel, Zeitschr. f. physiol. Chem.,

Acetylparamidophenol

$$C_6H_4\begin{matrix}OH \\ NH(CH_3.CO)\end{matrix}\begin{matrix}1 \\ 4\end{matrix},$$

Karbazol [1])

$$\begin{matrix}C_6H_4 \\ | \\ C_6H_4\end{matrix}\!\!>NH$$

bildet Oxykarbazol

$$\begin{matrix}C_6H_3(OH) \\ | \\ C_6H_4\end{matrix}\!\!>NH.$$

Bisweilen wird auch die Amidgruppe abgespalten, denn aus Diphenylamin [1])

$$\begin{matrix}C_6H_5 \\ C_6H_5\end{matrix}\!\!>NH$$

entsteht Paraoxydiphenyl

$$C_6H_4\begin{matrix}OH \\ C_6H_5\end{matrix}\begin{matrix}1 \\ 4\end{matrix}.$$

Dagegen verläßt Benzidin (Diparamidodiphenyl)

$$\begin{matrix}C_6H_4-NH_2 & 1 \\ | & \\ C_6H_4-NH_2 & 4\end{matrix},$$

in welchem die Parastellung nicht mehr offen ist, unverändert den Organismus.

Von den Phenolen paaren sich selbst bei der Einführung kleiner Mengen (vergl. Teil I, S. 213) regelmäßig mit Glykoronsäure: die Naphtole $C_{10}H_7.OH$ (vgl. oben), Thymol

$$C_6H_3\begin{matrix}CH_3 \\ C_3H_7 \\ OH\end{matrix}$$

(vgl. Teil I, S. 213), die chlorsubstituierten Hydrochinone, welche nach dem Eingeben von Trichlorchinon $C_6Cl_3HO_2$ und Tetrachlorchinon $C_6Cl_4O_2$ im Harn erscheinen [2]) und das Paraoxyphenetol

$$C_6H_4\begin{matrix}O.C_2H_5 \\ OH\end{matrix}\begin{matrix}1 \\ 4\end{matrix},$$

welches im Tierkörper aus einverleibtem Phenetol $C_6H_5-O.C_2H_5$ gebildet wird und mit der Glykoronsäure sich zu der sogenannten Chinäthonsäure

$$C_6H_4\!\!<\begin{matrix}OC_2H_5 \\ C_6H_9O_7\end{matrix}\begin{matrix}1 \\ 4\end{matrix}$$

vereinigt [3]).

Bd. 12, 1888, S. 295. Hier findet sich die ältere Litteratur besprochen. K. A. H. Mörner, Stoffwechselprodukte des Acetanilids im menschlichen Körper, ebendas., Bd. 13, 1889, S. 23.

1) K. Klingenberg, a. a. O.

2) Vergl. Otto Schulz, Untersuchungen über die Wirkung des Chinons und einiger Chinonderivate, Inaug.-Diss., Rostock 1892.

3) V. Lehmann, Ueber die Chinäthonsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 181.

Diesen schließt sich das aus dem Kampher hervorgehende (vgl. oben) Kampherol

$$C_8H_{14}\left\{\begin{array}{l}CH.OH\\ |\\ CO\end{array}\right.$$

an, wobei in das komplexe Molekül auch noch Harnstoff eintreten kann, so daß nach Kamphergenuß nicht nur Kamphoglykoronsäure, sondern auch Uramidokamphoglykoronsäure im Urin zu finden ist [1]).

Ferner zeigen eine ausgesprochene Neigung zur Vereinigung mit Glykoronsäure die aromatischen Alkohole, welche — wie der Orthonitrobenzylalkohol

$$C_6H_4\begin{array}{l}NO_2 \quad\quad 1\\ CH_2.OH \; 2\end{array}$$

eine Nitrogruppe enthalten [2]), ferner die aromatischen Oxyketone [3]), von denen das Euxanthon

$$OH-C_6H_3\left\{\begin{array}{c}-O-\\ -CO-\end{array}\right\}C_6H_3-OH$$

schon mehrfach erwähnt wurde (vgl. Teil I, S. 213 u. S. 347). Ebenso verhalten sich das Resacetophenon $C_6H_3(OH)(OH)(CO.CH_3)$, das Paraoxypropionphenon $C_6H_4(OH)(CO.CH_2.CH_3)$ und das Gallacetophenon [4]) $C_6H_2(OH)(OH)(OH)(CO.CH_3)$. Wahrscheinlich gehören auch die sich im Körper bildenden Oxydationsprodukte der Terpene hierher.

Ueber die Paarung anderer Phenole und phenolartiger aromatischer Substanzen mit Schwefelsäure ist schon früher ausführlich berichtet worden (vgl. Teil I, S. 212—215 u. S. 269—271 [5]).

Die Säuren der Benzolreihe gehen im Tierkörper durch teilweise Verbrennung ihrer Seitenketten häufig in solche von geringerem Kohlenstoffgehalt über. Aldehyde und Ketone werden meist zu den entsprechenden Säuren oxydiert. Sind mehrere Seitenketten vorhanden, so wird auch hier, wie bei den Kohlenwasserstoffen, immer nur eine oxydiert, während die übrigen unverändert bleiben:

So entsteht Benzoësäure C_6H_5-COOH aus Benzaldehyd

$$C_6H_5-C\begin{array}{l}H\\ O\end{array},$$

Benzylamin [6]) $C_6H_5-CH_2.NH_2$, Hydrobenzamid $(C_6H_5.CH)_3N_2$

---

1) O. Schmiedeberg u. H. Meyer, Ueber Stoffwechselprodukte nach Kampherfütterung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 422.

2) Jaffé, Zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 60 u. ff.

3) Vgl. M. Nencki, Ueber das Verhalten der aromatischen Oxyketone im Tierkörper, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 27, 1894, No. 15, S. 2732.

4) Rekowski, Therapeut. Monatshefte, Sept. 1891, sowie M. Nencki, a. a. O. S. 2736.

5) Ueber das Verhalten der halogensubstituierten Benzole vergl. S. 382 u. 383.

6) Vgl. U. Mosso, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 26, 1889, S. 267.

und Benzylidendiureïd[1]) $C_6H_5.CH(NHCONH_2)_2$, aber auch aus Acetophenon[2]), $C_6H_5-CO-CH_3$, Phenylpropionsäure

$$C_6H_5-CH_2.CH_2.COOH$$

(vgl. Teil I, S. 214) und Zimmtsäure[3]) $C_6H_5-CH=CH-COOH$. Ebenso bildet sich Nitrobenzoësäure aus Nitrobenzaldehyd[4]). Vanillin[5]) dagegen, ein Aldehyd mit mehreren Seitenketten

$$C_6H_3\begin{cases} C\overset{H}{\underset{O}{}} & 1 \\ O.CH_3 & 3 \\ OH & 4 \end{cases},$$

bildet Vanillinsäure

$$C_6H_3\begin{cases} COOH & 1 \\ O.CH_3 & 3. \\ OH & 4 \end{cases}$$

Auffallend ist die schon früher erwähnte Thatsache (vgl. Teil I, S. 214), daß die Phenylessigsäure $C_6H_5-CH_2.COOH$ unverändert bis zu den Nieren gelangt. Dieser Widerstand der Säure gegenüber den oxydierenden Kräften des Organismus erklärt sich aber offenbar aus der geschützten Lage ihrer CH_2-Gruppe zwischen dem unverbrennbaren Karboxyl und dem resistenten Benzolkern.

Es wurde bereits wiederholt darauf hingewiesen, daß Benzoësäure, sei sie nun als solche in den Organismus eingeführt, oder darin durch Oxydation anderer Benzolderivate entstanden, sich mit Glykokoll paart, um als Hippursäure im Harn zu erscheinen. Ebenso verhält sich die eben erwähnte Phenylessigsäure, welche in Phenacetursäure übergeht (vgl. Teil I, S. 213 und 214). Diesen Säuren schließen sich noch eine große Reihe anderer an, von denen hier nur folgende Erwähnung finden sollen:

Salicylsäure[6])

$$C_6H_4\begin{matrix} OH & 1 \\ COOH & 2 \end{matrix},$$

ausgeschieden als Salicylursäure

$$C_6H_4\begin{matrix} OH & 1 \\ CO\,(NH-CH_2.COOH) & 2 \end{matrix},$$

Paraoxybenzoësäure

$$C_6H_4\begin{matrix} OH & 1 \\ COOH & 4 \end{matrix},$$

ausgeschieden als Paraoxybenzursäure

$$C_6H_4\begin{matrix} OH & 1 \\ CO\,(NH-CH_2.COOH & 4 \end{matrix},$$

1) Vgl. K. Bülow, Ueber das Verhalten einiger Benzolderivate im tierischen Organismus, Pflüger's Arch., Bd. 57, 1894, S. 93.

2) M. Nencki, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 18, 1878, S. 288.

3) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 279 u. 280.

4) N. Sieber u. A. Smirnow, Ueber das Verhalten der drei isomeren Nitrobenzaldehyde im Tierkörper, Monatshefte f. Chemie, Bd. 8, 1887, S. 88. Vgl. auch R. Cohn, a. a. O., Bd. 17, 1893, S. 285 u. ff.

5) Vgl. C. Preusse, Ueber das Verhalten des Vanillins im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 213.

6) Byasson, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 7, 1877, S. 237.

Toluylsäuren

$$C_6H_4{}^{CH_3}_{COOH},$$

ausgeschieden als Tolursäuren

$$C_6H_4{}^{CH_3}_{CO(NH-CH_2.COOH)},$$

Kuminsäure

$$C_6H_4{}^{C_3H_7}_{COOH},$$

ausgeschieden als Cuminursäure von entsprechender Konstitution. Ebenso geht Pyridinkarbonsäure[1] $C_5H_5N-COOH$ in Pyridinursäure über, ferner Naphtoësäure[2] $C_{10}H_7.COOH$ in Naphtursäure, Metanitrobenzoësäure[3])

$$C_6H_4{}^{NO_2\ 1}_{COOH\ 3}$$

in Metanitrohippursäure. Die übrigen Nitrobenzoësäuren, Chlor,-Brom-, Jod- und Fluorbenzoësäuren verhalten sich in gleicher Weise.

Dagegen ist das Verhalten des Metanitrobenzaldehyds

$$C_6H_4{}^{NO_2\ 1}_{C{}^{H}_{O}\ 3}$$

bei manchen Tieren ein sehr eigentümliches[4]. Während diese Substanz, ebenso wie die eben erwähnte Metanitrobenzoësäure, nach der Verfütterung an Hunde in Metanitrohippursäure übergeht, bildet sich aus ihr beim Kaninchen in jedem Fall Metacetylamidobenzoësäure

$$C_6H_4{}^{NH(CO.CH_3)\ 1}_{COOH\ 3}.$$

Hierbei wird also die Nitrogruppe durch Reduktion in die Amidogruppe übergeführt, welch letztere zugleich einen Essigsäurerest, der den Gewebsbestandteilen entnommen wird, gegen ein Wasserstoffatom austauscht. Doch ist zum Zustandekommen des Reduktions- und gleichzeitigen Substitutionsvorganges die Gegenwart der Aldehydgruppe erforderlich. Denn tritt an die Stelle derselben die Karboxylgruppe, so unterbleibt, wie sich aus dem eben geschilderten Verhalten der Metanitrobenzoësäure ergiebt, die Reduktion der Nitrogruppe. Daß ferner auch zum Eintritt des Essigsäurerestes in die Amidogruppe die noch intakte Aldehydgruppe erforderlich ist, läßt sich dadurch beweisen, daß einem Kaninchen einverleibte fertige Metamidobenzoësäure

$$C_6H_4{}^{NH_2\ 1}_{COOH\ 3}$$

---

1) R. Cohn, Ueber das Verhalten einiger Pyridin- und Naphtalinderivate im tierischen Stoffwechsel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 123.

2) R. Cohn, a. a. O. Bd. 18, 1894, S. 127 und 130.

3) R. Cohn, Ueber einen in den tierischen Geweben sich vollziehenden Reduktionsprozeß, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 135.

4) Vgl. R. Cohn, Ueber das Auftreten acetylierter Verbindungen nach Darreichung von Aldehyden, a. a. O., Bd. 17, 1893, S. 285 u. ff. sowie „Ueber einen in den tierischen Geweben sich vollziehenden Reduktionsprozeß", ebendas., Bd. 18, 1894, S. 132.

keineswegs durch die Acetylgruppe substituiert wird. Aehnlich wie der Metanitrobenzaldehyd verhält sich die entsprechende Paraverbindung.

In Bezug auf die Vereinigung der Benzoësäure mit Glykokoll zu Hippursäure mag noch bemerkt werden, daß diese Synthese sich nicht immer auf die gesamte eingeführte Benzoësäure bezieht. Giebt man nämlich einem Tiere größere Mengen benzoësauren Ammoniaks ein, so wird ein gleicher Bruchteil des Salzes auch als Benzamid

$$C_6H_5—CO.NH_2$$

ausgeschieden, ein Dehydratationsvorgang, welcher durchaus der Harnstoffbildung aus kohlensaurem Ammoniak entspricht. Besonders reichlich findet sich neben Hippursäure Benzamid im Harn nach der Einnahme von Benzaldehyd [1]).

Gewisse aromatische Säuren, namentlich solche, die eine Amidogruppe im Benzolkern besitzen, paaren sich weder mit Schwefelsäure noch mit Glykokoll, dagegen mit Harnstoff zu aromatischen „Uramidosäuren" (vgl. S. 392).

Derartige Säuren sind z. B. die Metamidobenzoësäure [2])

$$C_6H_4\begin{matrix}NH_2 & 1\\ COOH & 3\end{matrix},$$

welche als Uramidobenzoësäure

$$C_6H_4\begin{cases}NH\diagdown\\NH_2\diagup CO\\COOH\end{cases}$$

im Urin erscheint. Ebenso verhalten sich die Amidosalicylsäuren [3])

$$C_6H_3\begin{cases}OH\\COOH,\\NH_2\end{cases}$$

welche im Harn als Uramidosalicylsäuren

$$C_6H_3\begin{matrix}OH\\COOH\\NH\diagdown\\NH_2\diagup CO\end{matrix}$$

ausgeschieden werden.

Die Alkaloïde verlassen, so weit sich dies bei der meist energischen Giftigkeit dieser Substanzen feststellen läßt, anscheinend unverändert oder unter Aufnahme von Sauerstoff den Organismus. Sie scheinen übrigens größtenteils nicht durch die Nieren, sondern gegen den Darm zur Ausscheidung zu kommen [4]).

1) Vgl. R. Cohn, Ueber das Auftreten von Benzamid im Harn nach Darreichung von Benzaldehyd, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 230.

2) E. Salkowski, Das Verhalten der Amidobenzoësäure im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 93, sowie R. Cohn, ebendas., Bd. 17, 1893, S. 292.

3) Vgl. Pruszynzki, Ueber das Verhalten der Amidosalicylsäuren im Organismus, Ref. in d. Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 22, 1892, S. 76.

4) Vgl. Stolnikow, Ueber die Bedeutung der Hydroxylgruppe in einigen Giften, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 259—271. Hier findet sich auch die ältere Litteratur. Vgl. ferner E. Tauber,

Eigentümlich ist das Verhalten des Pyridins [1] C_5H_5N, welches zu vielen Alkaloïden in naher Beziehung steht. Es nimmt nämlich im Organismus aus unbekannten Gewebsbestandteilen eine Methylgruppe auf und geht als Methylpyridylammoniumhydroxyd

$$C_5H_5N\begin{matrix}\diagup CH_3\\ \diagdown OH\end{matrix}$$

in den Harn über. Eine solche Paarung mit Methylgruppen gehen auch Stoffe ganz anderer Art ein, nämlich Selen- und besonders Tellurverbindungen, wenn man diese Substanzen Menschen oder Tieren einverleibt. Vornehmlich in der ausgeatmeten Luft, aber auch im Harn und anderen Sekreten erscheint hierauf lange Zeit lauchartig riechendes Tellurmethyl [2].

Die aromatischen Schwefelverbindungen sind gegenüber den oxydierenden Kräften des Tierkörpers durchweg sehr widerstandsfähig. In Bezug auf das Eingehen von Synthesen mit anderen Substanzen schließen sie sich den entsprechenden Verbindungen der Fettreihe eng an.

So wird z. B. die Sulfanilsäure

$$SO_2\begin{matrix}\diagup C_6H_4.NH_2,\\ \diagdown OH\end{matrix}$$

deren Konstitution durchaus dem Taurin entspricht, gleich letzterem durch Paarung mit Harnstoff in Sulfanilkarbaminsäure

$$SO_2\begin{matrix}\diagup C_6H_4-NH\\ \diagdown OH \qquad NH_2\end{matrix}\!\!>CO$$

umgewandelt [3].

Die mitgeteilten Thatsachen über das Verhalten der heterogenen Stoffe im Organismus sind keineswegs erschöpfend und berühren nur die wichtigsten Befunde. Eine specielle Besprechung der hierüber vorhandenen ungemein zahlreichen Untersuchungen ist die Aufgabe pharmakologischer und toxikologischer Lehrbücher.

Ueber das Schicksal des Morphins im tierischen Organismus, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak., Bd. 27, 1890, S. 336. J. Rosenthal, Ueber die Ausscheidung subkutan injicierten Morphins, Centralbl. f. klin. Med., Bd. 14, 1893, S. 8.

1) Vgl. W. His, Ueber das Stoffwechselprodukt des Pyridins, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak., Bd. 22, 1887, S. 253, sowie R. Cohn, Ueber das Verhalten einiger Pyridin- und Naphtalinderivate im tierischen Stoffwechsel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 116—118.

2) Vgl. G. Hofmeister, Ueber Methylierung im Tierkörper, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak., Bd. 33, 1894, S. 198.

3) J. Ville, Umwandlung von Sulfanilsäure zu Sulfanilkarbaminsäure, Compt. rend., Bd. 114, 1892, S. 228.

Sachregister.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 1438

Erklärung der Spektraltafel.

Fig. 1. Oxyhämoglobin.
Fig. 2. Hämoglobin.
Fig. 3. Hämatin in saurer Lösung und Methämoglobin.
Fig. 4. Hämatin in alkalischer Lösung.
Fig. 5. Hämatoporphyrin in saurer Lösung.
Fig. 6. Hämatoporphyrin in alkalischer Lösung.
Fig. 7. Hämochromogen in alkalischer Lösung.
Fig. 8. Kohlenoxydhämoglobin und Kohlenoxydhämochromogen.
Fig. 9. Schwefelmethämoglobin.
Fig. 10. Hydrobilirubin und Urobilin in saurer Lösung.
Fig. 11. Hydrobilirubin und Urobilin in ammoniakalischer Lösung nach Zusatz von Chlorzink.
Fig. 12. Luteïn in ätherischer Lösung.

Druckfehlerverzeichnis.

S. 251, Zeile 14 für Diäthylendiamin lies: Diäthylendiimin.
S. 263, Zeile 15 hinter Dinatriumphosphat ist einzuschalten: als Kalksalz.
S. 392, Anmerk. 4, letzte Zeile für ebendas. lies: Jahresber. für Tierchem.

